

**Blutgerinnungsstatus und dessen Verlaufskontrolle
bei an Kolik erkrankten Pferden**

Rainer Heuschmann

Disbui. München

1989



Aus der Medizinischen Tierklinik
der Universität München

Lehrstuhl für Innere Krankheiten des Pferdes
und der kleinen Haustiere sowie für
Gerichtliche Tiermedizin

Vorstand: Prof. Dr. Wilfried Kraft

Blutgerinnungsstatus und dessen Verlaufskontrolle
bei an Kolik erkrankten Pferden

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Rainer Heuschmann
aus
Marktreidwitz/Haag

München 1989

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. M. Rüsse

Referent: Univ.-Prof. Dr. W. Kraft

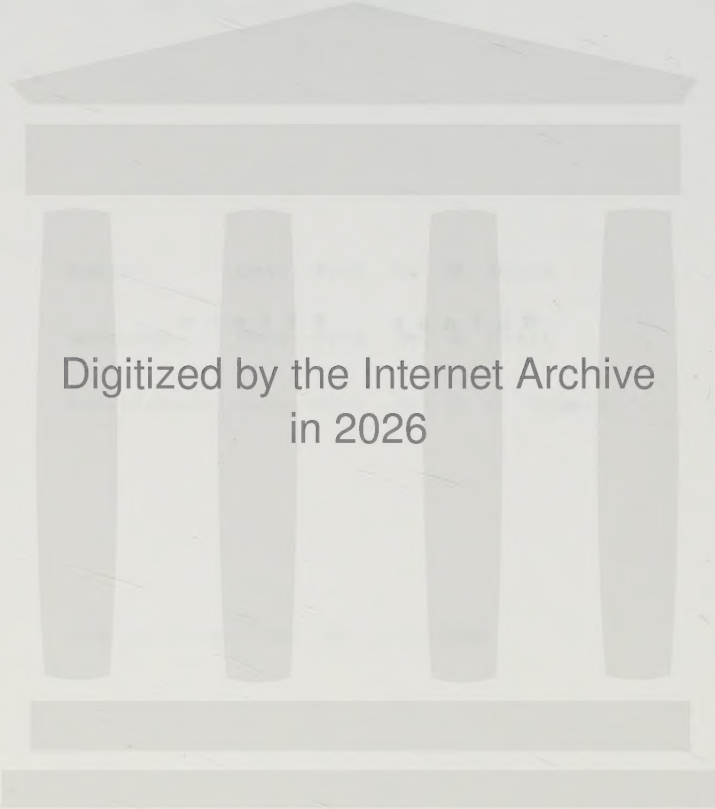
Korreferent: Univ.-Prof. Dr. D. O. Schmid

Tag der Promotion: 28. Juli 1989

1.	Einleitung	1
1.1.	Einleitung	2
1.2.	Einleitung	2
1.3.	Die chemische Zusammensetzung der Elemente	3
1.4.	Die physikalischen Eigenschaften der Elemente	4
1.5.	Die chemischen Eigenschaften der Elemente	4
1.6.	Die physikalischen Eigenschaften der Elemente	5
1.7.	Die chemischen Eigenschaften der Elemente	5
1.8.	Die physikalischen Eigenschaften der Elemente	6
1.9.	Die chemischen Eigenschaften der Elemente	6
1.10.	Die physikalischen Eigenschaften der Elemente	7

Meinen Eltern

2.	Einleitung	8
2.1.	Einleitung	8
2.2.	Einleitung	9
2.3.	Einleitung	9
2.4.	Einleitung	10
2.5.	Einleitung	10
2.6.	Einleitung	11
2.7.	Einleitung	11
2.8.	Einleitung	12
2.9.	Einleitung	12
2.10.	Einleitung	13
2.11.	Einleitung	13
2.12.	Einleitung	14
2.13.	Einleitung	14
2.14.	Einleitung	15
2.15.	Einleitung	15
2.16.	Einleitung	16
2.17.	Einleitung	16
2.18.	Einleitung	17
2.19.	Einleitung	17
2.20.	Einleitung	18



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554822_0099

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
II. Literatur	2
1. Hämostase	2
1.1. Die vaskuläre Komponente der Hämostase	2
1.2. Die thrombozytäre Komponente der Hämostase	3
1.3. Die plasmatischen Komponenten der Hämostase	4
1.3.1. Die Aktivierung des Faktors X	4
1.3.1.1. Das exogene Gerinnungssystem	4
1.3.1.2. Das endogene Gerinnungssystem	5
1.3.2. Die Thrombinbildung	6
1.3.3. Die Fibrinbildung	6
1.3.4. Die Wechselwirkung der Gerinnungsfaktoren	7
2. Fibrinolyse	8
2.1. Die Aktivierung des Plasmins	8
2.1.1. Aktivierung durch körpereigene Aktivatoren	8
2.1.2. Aktivierung durch Enzyme	9
2.1.3. Aktivierung durch Streptokinase	9
2.1.4. Indirekte Aktivierung durch chemisch unterschiedliche Substanzen	9
2.2. Der Wirkungsmechanismus des Plasmins	10
3. Inhibitoren der Blutgerinnung und der Fibrinolyse	12
3.1. Inhibitoren der Blutgerinnung	12
3.2. Inhibitoren der Fibrinolyse	13
4. Die Struktur und der Katabolismus des Fibrinogens und des Fibrins	14
4.1. Fibrinogen	14
4.2. Fibrin	14
4.3. Fibrinogen- und Fibrinspaltprodukte	15
4.3.1. Die Spaltprodukte des Fibrinogens unter Einwirkung des Plasmins	15
4.3.2. Die Spaltprodukte des Fibrinmonomers und des	

	löslichen Fibrins unter Einwirkung des Plasmins	16
4.3.3.	Die Spaltprodukte des teilweise und völlig ver- netzten Fibrins	16
4.3.4.	Eigenschaften der Fibrinogen- und Fibrinspalt- produkte	17
4.3.4.1.	Die Wirkung auf das Hämostasepotential	17
4.3.4.2.	Pathophysiologische Effekte der kleinen Spalt- produkte	19
4.3.5.	Methoden zur Bestimmung der FSP	20
5.	Die Kolik des Pferdes	21
5.1.	Definition des Begriffes Kolik	21
5.2.	Differenzierung der Kolikformen	21
5.3.	Das Kolikpferd als Schockpatient	22
5.4.	Die Entstehung des Schocks beim Kolikpferd	24
5.5.	Der Einfluß der Kolikerkrankung auf die Hämostase	25
6.	Hämorrhagische Diathesen	26
6.1.	Einteilung der Koagulopathien	26
6.1.1.	Verbrauchskoagulopathien	27
6.1.1.1.	Vorkommen von Verbrauchskoagulopathien und Fibrinolyse	27
6.1.1.2.	Auslösemechanismen der intravasalen Gerinnung	28
6.1.1.3.	Folgen der Verbrauchskoagulopathie	30
7.	Gerinnungsanalytische Diagnostik beim Kolikpferd	31
7.1.	Anamnese und klinische Untersuchung	31
7.2.	Gerinnungsanalytische Labordiagnostik	31
7.2.1.	Untersuchung der vaskulären Gerinnungskomponente	31
7.2.2.	Untersuchung der thrombozytären Gerinnungs- komponente	32
7.2.3.	Untersuchung der plasmatischen Gerinnungskompo- nente	32
7.2.3.1.	Globaltests	32
7.2.3.2.	Die Bestimmung der Einzelfaktoren	35
7.2.3.3.	Fibrinogenbestimmung	36
7.2.3.4.	Fibrinbestimmung	36
7.2.3.5.	Methoden zur Bestimmung der fibrinolytischen Aktivität	37

	Seite
III. Eigene Untersuchungen	39
1. Material und Methodik	39
1.1. Material	39
1.2. Methodik	41
1.2.1. Blutgewinnung	41
1.2.2. Laborarbeit	42
1.2.2.1. Die Bestimmung der Thrombozytenzahl	43
1.2.2.2. Durchführung der Globaltests der plasmatischen Gerinnung	43
1.2.2.2.1. Kalziumthromboplastinzeitbestimmung	44
1.2.2.2.2. Aufstellung einer Bezugskurve	46
1.2.2.2.3. Die Bestimmung der partiellen Thromboplastinzeit	49
1.2.2.2.4. Die Bestimmung der Thrombinzeit	52
1.2.2.3. Staphylokokken-Clumping-Test	53
1.2.2.4. Thrombo-Wellcotest (Latex-Test)	56
1.2.2.5. Das Thrombelastogramm	58
IV. Statistik	65
V. Ergebnisse	66
1. Referenzbereiche für gesunde Pferde	66
2. Gerinnungsanalytische Ergebnisse bei an Kolik erkrankten Pferden	68
2.1. Spastische Kolik	69
2.2. Ileumobstipation	73
2.3. Caecumobstipation	75
2.4. Kolonobstipation	79
2.5. Mechanischer Dünndarmileus	87
2.6. Mechanischer Dickdarmileus	90
2.7. Paralytischer Ileus	93
2.8. Thrombembolische Kolik	100
2.9. Gerinnungsanalytische Ergebnisse der Aufnahmeuntersuchung	109
VI. Diskussion	119
1. Referenzbereiche für gesunde Pferde	119
2. Die Ergebnisse der Gerinnungsanalyse	

	bei kolikkranken Pferden	124
2.1.	Spastische Kolik	124
2.2.	Ileumobstipation	124
2.3.	Caecumobstipation	125
2.4.	Kolonobstipation	126
2.4.1.	Kolonobstipation chirurgisch behandelt	126
2.4.2.	Kolonobstipation konservativ behandelt	126
2.5.	Mechanischer Dünndarmileus	127
2.6.	Mechanischer Dickdarmileus	129
2.7.	Paralytischer Ileus	130
2.8.	Thrombembolische Kolik	131
2.8.1.	Thrombembolische Kolik chirurgisch behandelt	131
2.8.2.	Thrombembolische Kolik konservativ behandelt	131
3.	Beurteilung der durchgeführten Tests zur Eignung für die gerinnungsanalytische Diagnostik beim Kolikpferd	132
VII.	Zusammenfassung	141
VIII.	Summary	144
IX.	Literaturverzeichnis	146
X.	Lebenslauf	158

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

ADP	Adenosindiphosphat
DIC	Disseminierte intravasale Gerinnung
FSP	Fibrinogen- und Fibrin-Spaltprodukte
k	Gerinnsselbildungszeit
KTP	Kalziumthromboplastinzeit
ma	maximale Amplitude (TEG)
me	maximaler Schermodul (TEG)
MPS	mononukleares Phagozytensystem
PTT	partielle Thromboplastinzeit
r	Reaktionszeit (TEG)
SCT	Staphylokokken-Clumping-Test
TEG	Thrombelastogramm
THR	Thrombozytenzahl
TZ	Thrombinzeit
U	Dalton (Masseneinheit)

Statistische Parameter

Max.	Maximalwert
Min.	Minimalwert
s	Standardabweichung
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
r (x, y)	Korrelationskoeffizient
x	arithmetischer Mittelwert

Dimensionen

THR	1000/ μ l
KTP	Sekunden (sec) bzw. %-Aktivität
PTT	Sekunden (sec)
TZ	Sekunden (sec)
r	Minuten (min)
k	Minuten (min)
ma	Millimeter (mm)
me	ohne Einheit
SCT	μ g Fibrinogen Äquivalent/ml (μ gFK/ml)
Latex-Test	μ g/ml

I. Einleitung

Die Kolik des Pferdes zählt seit Jahrtausenden (Columella, 60 n. Chr.) zu den schwerwiegendsten Erkrankungen des Pferdes. Doch erst in den vergangenen Jahrzehnten wurden die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten stark erweitert. Seit dieser Zeit wird in der Literatur immer häufiger auf den engen Zusammenhang zwischen Kolikerkrankung und Blutgerinnungsveränderung hingewiesen (Purohit et al., 1982; v. Saldern, 1983; Gerhards, 1983; Hiller, 1984; Johnstone, 1986).

Zweifellos ist auch in der modernen Tiermedizin die umfassende klinische Untersuchung wesentlichster Bestandteil der Diagnostik. Doch seit einigen Jahren gewinnt die gerinnungsanalytische Labor-diagnostik auch beim kolikkranken Pferd immer mehr an Bedeutung.

Die Gerinnungsanalyse ermöglicht einerseits, zusammen mit den übrigen Parametern schneller eine aussagekräftigere Diagnose zu stellen, die auf Erfolg oder Mißerfolg der Therapie großen Einfluß nimmt. Andererseits hilft die gerinnungsanalytische Labordiagnostik, eine gezielte Bekämpfung der Folgen des entstehenden oder des bereits entstandenen Kreislaufschocks zu ermöglichen, denn je früher ein Hämostasedefekt erkannt wird, desto schneller kann diese Auswirkung des Schockgeschehens unterbunden werden.

Zielsetzung der Arbeit ist die Untersuchung der Auswirkung verschiedener Kolikformen auf die Blutgerinnung. Dazu waren folgende Problemstellungen zu bearbeiten:

1. Erstellung eigener Referenzbereiche für die durchzuführenden Gerinnungstests.
2. Einfluß der verschiedenen Kolikerkrankungen auf die Gerinnungstests.
3. Diagnostische und prognostische Bedeutung der Gerinnungsanalytik beim Kolikpferd.



II. Literatur

I. Die Hämostase

Bereits aus dem Altertum sind medizinische Berichte über den Blutgerinnungsvorgang bekannt. So beschreibt der Grieche Hippokrates die Gerinnung des Aderlaßblutes, während Aristoteles auf Fasern im Blut hinweist, die für die Gerinnung unerläßlich sind.

Die Hämostase ist ein äußerst wichtiges und komplexes Geschehen, das den Körper vor größeren Blutverlusten bewahrt. Nach einer Gefäßverletzung gewährt das Zusammenspiel von Gefäßwand, Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren ein rasches Abdichten der Läsion (Müller-Berghaus, 1975).

Nach morphologischen Gesichtspunkten lassen sich drei ineinandergreifende Komponenten der Gerinnung differenzieren:

- vaskuläre Komponente
- thrombozytäre Komponente
- plasmatische Komponente.

1.1. Die vaskuläre Komponente der Hämostase

In intakten Gefäßen, die größer als Arteriolen und Venolen sind, ist die Blutströmung lamellär. In ihrem Zentrum bewegen sich die größten partikulären Blutbestandteile, die Leukozyten, mit der höchsten Geschwindigkeit. Diese sind von einem Erythrozytenmantel umgeben, an dessen Außenseite sich die kleinsten Partikel, die Thrombozyten, bewegen. Zwischen der Gefäßintima und den Thrombozyten fließt eine zellfreie Plasmaschicht (Fässler, 1976).

Die Gefäßmuskulatur von Venen und Arterien reagiert auf nervale Reize ebenso wie auf humorale Reize (Katecholamine und Serotonin) reflektorisch mit einer Gefäßkonstriktion (Ohler, 1973). Dadurch wird die Zirkulation in einem traumatisierten Bereich verlangsamt. Gleichzeitig nimmt an der Verletzungsstelle die negative elektrostatische Ladung der Intima ab. Die Voraussetzung für das Aggregieren der Thrombozyten, die

anfänglich der Gefäßwand noch reversibel anhaften, ist geschaffen (Fässler, 1976). Im Bereich der kleinen und mittleren Arterien können diese Vorgänge bereits eine vollständige Blutstillung bewirken. Bei Kapillaren reicht eine spontane Endothelverklebung zur Blutstillung aus.

1.2. Die thrombozytäre Komponente der Hämostase

Das Blut enthält außer den Erythrozyten, Leukozyten und den plasmatischen Gerinnungskomponenten die Thrombozyten, welche hier besonders interessieren. Abgesehen von tierartlichen Unterschieden finden wir ca. 1 - 2 μ m große Plättchen, deren Zahl ca. 100.000 bis 300.000 pro μ l Blut beträgt. Sie sind kleine Teilchen mit zackenförmigen Rändern und haften sehr leicht an benetzbaren Oberflächen.

Die geschädigte Gefäßwand bewirkt einerseits durch das als Fremdoberfläche wirkende Kollagen und andererseits durch die abnehmende negative elektrostatische Ladung der Intima ein erstes Anhaften von Thrombozyten (Fässler, 1976). Beim Zerfall der reversibel aggregierten Blutplättchen kommt es zur Freisetzung von Adenosindiphosphat und Serotonin, wodurch der Vorgang der Aggregation im Sinne eines Circulus vitiosus weiter verstärkt und beschleunigt wird (Ohler, 1973). Der sogenannte "weiße Plättchenthrombus" ist entstanden. Das an der Gefäßläsion freiliegende Kollagen und geringe Spuren an Thrombin rufen eine weitere Freisetzungsreaktion der Thrombozyten hervor; gleichzeitig verfestigt sich der weiße Thrombus zu einem irreversiblen Aggregat. Bei diesem Prozeß, auch als "visköse Metamorphose" bezeichnet, werden außer Adenosindiphosphat und Serotonin, Thrombozytenfaktor 2, 3 und 4 ebenso wie Antiplasmin freigesetzt (Remmele u. Loew, 1973; Müller-Berghaus, 1975). Besonders der Thrombozytenfaktor 3, ein Phospholipid, übt eine starke Akzeleratorfunktion bei der Aktivierung von Prothrombin zu Thrombin aus. Um den endgültigen stabilen Gefäßverschluß zu gewährleisten, muß erst noch die dritte Komponente, die plasmatische Gerinnung, katalysiert werden.

1.3. Die plasmatischen Komponenten der Hämostase:

Das Gerinnungssystem befindet sich physiologischerweise in einem Gleichgewicht von prokoagulatorischen und antikoagulatorischen Komponenten, das die Fibrinbildung auf den Ort des Bedarfes, die Läsion der Gefäßwand, beschränkt (Barthels u. Poliwoda, 1987). Lasch und Roka (1953) prägten bereits den Begriff der "physiologisch latenten Gerinnung", um dem ständigen Umsatz an Gerinnungsfaktoren gerecht zu werden. Die kurze Halbwertszeit der Gerinnungsfaktoren, die zum Teil nur Stunden beträgt, deutet auf einen ständigen Verbrauch des Hämostasepotentials hin (Müller-Berghaus, 1975).

Im klinischen Gebrauch hat sich das Modell der Enzymkaskade weitgehend durchgesetzt, wonach zwischen einem exogenen und einem endogenen System unterschieden wird (Gersmeyer u. Yasargil, 1978). Beide Systeme, die eng miteinander verflochten sind, durchlaufen nach Aktivierung eine Reihe enzymatischer Reaktionen, treffen sich bei der Faktor X-Aktivierung zu einer gemeinsamen Reaktionsfolge und haben als Endreaktion die Umwandlung von löslichem Fibrinogen zu fädigem Fibrin zur Folge.

1.3.1. Die Aktivierung des Faktors X

1.3.1.1. Das exogene System

Das initiale Ereignis im exogenen System ist die Freisetzung von Gewebethromboplastin (Faktor III) aus lädierten vaskulären oder perivaskulären Zellen. Durch Gewebethromboplastin wird der Plasmafaktor VII zu Faktor VIIa aktiviert, der zusammen mit Calciumionen und Phospholipiden den Faktor X-Aktivator darstellt. Durch ihn wird Faktor X proteolytisch in seine aktive Form Xa überführt (Scheunert u. Trautmann, 1976).

An dieser Stelle des Gerinnungssystems vereinigen sich das exogene und das endogene System zu einem identischen enzymatischen Reaktionsweg.

1.3.1.2. Das endogene System

Die Faktor X-Aktivierung verläuft über das endogene System sehr viel langsamer als über den exogenen Weg (Scheunert u. Trautmann, 1976). Beim Kontakt des Blutes mit Fremdoberflächen (Kollagen) laufen zwei Vorgänge ab. Zum einen haften der Kontaktfläche Plättchen an und zum anderen wird der Faktor XII aktiviert. Durch unterschiedliche Läsionen der aggregierten Thrombozyten werden unter anderem die gerinnungsaktiven Phospholipide (Plättchenfaktor 3) von der Innenseite an die Außenseite der Plättchenmembran befördert, wo sie in Form von großmolekularen Komplexen (Mizellen), den Gerinnungsfaktoren, die Anlagerung und so die enzymatischen Prozesse erst ermöglichen (Hemker et al., 1983).

Mit der Faktor XII-Aktivierung beginnt nun die Kaskade der enzymatischen Reaktionen, wobei eine Serinprotease nach der anderen das Proenzym der nächsten Serinprotease aktiviert (Barthels u. Poliwoda, 1987).

In vitro kann man die Kontaktaktivierung des Hageman-Faktors durch Glasoberflächen, durch Celit oder Kaolin erreichen (Müller-Berghaus, 1975).

Der Faktor XI wird einerseits durch den Faktor XIIa und andererseits durch freigesetztes ADP aktiviert (Müller-Berghaus, 1975).

In Gegenwart von Kalziumionen und den aus den Thrombozyten stammenden Phospholipiden (Plättchenfaktor 3), vermag der aktivierte Faktor XIa den Plasmafaktor IX in seine aktive Form zu transformieren (Gersmeyer u. Yasargil, 1978). Mit Hilfe des Akzeleratorglobulins Faktor VIII kann der Faktor IXa den Faktor X (Stuart-Prower-Faktor) zu Xa aktivieren.

1.3.2. Die Thrombinbildung

Die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin verläuft mit dem Faktor Xa und Kalzium allein sehr langsam. Die Reaktion erfolgt erst dann optimal, wenn zusätzlich das Akzeleratorglobulin Faktor V und Phospholipide zur Verfügung stehen (Kolb, 1980; Barthels u. Poliwoda, 1987).

Der Faktor Xa ist in diesem Komplex die aktive Protease, während der Faktor V die Geschwindigkeit der Thrombinbildung bestimmt. Kleinste Thrombinmengen genügen, um einen Verstärkermechanismus in Gang zu setzen. Aus den aggregierten Thrombozyten werden Plättcheninhaltsstoffe (Thrombozytenfaktor 3 und 4, Serotonin und ADP) freigesetzt, die gerinnungsaktiv in die Umsetzung des Hämostasepotentials eingreifen. Ferner werden die Gerinnungsfaktoren V, VIII, XIII und der Inhibitor Protein C aktiviert. Thrombin spaltet sein eigenes Proenzym und greift autokatalytisch in seine Eigensynthese ein.

1.3.3. Die Fibrinbildung:

Die spezifischste proteolytische Eigenschaft des Thrombins ist es, von dem wasserlöslichen Glykoprotein Fibrinogen die Fibrinopeptide A und B abzuspalten. Die verbleibenden Fibrinmonomere lagern sich zunächst unter dem Einfluß elektrostatischer Kräfte in End-zu-End-Position und anschließend auch in Seit-zu-Seit-Position aneinander und bilden so ein noch lösliches Fibrinnetz (Schmidt u. Thews, 1977; Barthels u. Poliwoda, 1987).

Der durch Kalziumionen und Thrombin aktivierte fibrin-stabilisierende Faktor XIIIa bewirkt kovalente γ -Glutamyl-e-Lysin-Bindungen zwischen den γ - und α -Ketten des Fibrins, so daß diese Bindungen nicht mehr dissoziieren können. Das so entstandene Fibringerinnsel bleibt auch in fünfmolarer Harnstofflösung stabil. Die eigentliche Gerinnungsbildung ist jetzt abgeschlossen. Die im Fibrinnetz gefangenen Thrombozyten setzen Thrombosthenin (Retractozym) beim Zerfall frei, wodurch die Retraktion des Koagulums eintritt. Die Wundränder werden zusammengezogen, und die optimalen Bedingungen für die

einsetzende Wundheilung sind geschaffen (Scheunert u. Trautmann, 1976).

1.3.4. Die Wechselwirkung der Gerinnungsfaktoren

Weder das exogene noch das endogene System können unabhängig voneinander die vollständige Hämostase garantieren. Das hat zur Folge, daß eine ausreichende Blutgerinnung nur durch das vielfältige Zusammenspiel beider Enzymsysteme garantiert wird (Müller-Berghaus, 1975; Barthels u. Poliwoda, 1987).

So kann der Faktor Xa, ebenso wie der Faktor XIIa, den Faktor VII aktivieren, während der Faktor VIIa seinerseits in der Lage ist, nicht nur den Faktor X, sondern auch den Faktor IX in die aktive Form umzusetzen.

Die Komplexität der enzymatischen Wechselwirkung erschöpft sich nicht nur innerhalb des Gerinnungsvorganges, sondern findet erst in der engen Verquickung von Blutgerinnung, Wundheilung, Entzündung und Immunreaktionen durch den plasmatischen Faktor XIIa vollen Ausdruck, denn mit der Aktivierung des Hageman-Faktors XII werden gleichzeitig vier Enzymsysteme gestartet (Lasch et al., 1975; Gersmeyer u. Yasargil, 1978; Barthels u. Poliwoda, 1987):

1. das Gerinnungssystem über die Aktivierung des Faktors XI
2. das fibrinolytische System über die Aktivierung des Plasminogens
3. das Kininsystem durch Umwandlung von Präkallikrein in Kallikrein
4. das Komplementsystem durch Aktivierung einer C1-Esterase.

2. Fibrinolyse

Im Zuge der Wundheilung erfolgt die Beseitigung des Gefäßverschlusses, indem das gebildete Fibrin wieder zu kleineren Peptiden abgebaut wird. Diesen Vorgang bezeichnet man als Fibrinolyse (Scheunert u. Trautmann, 1976).

Ohler (1973) sieht in der Fibrinolyse den regulierenden Mechanismus der Hämostase, wodurch Thromben beseitigt werden und einer überschießenden Gerinnung Einhalt geboten wird. Nach Lasch (1975) stellt das fibrinolytische System eine Kontrollmöglichkeit der "physiologisch latenten Gerinnung" dar, um die Eukoagulabilität, d. h. das Gleichgewicht zwischen Gerinnung und Fibrinolyse, zu gewährleisten.

Der Fibrinabbau erfolgt durch eine Protease, das Plasmin, welches im Blut als inaktive Vorstufe (Plasminogen) vorhanden ist (Scheunert u. Trautmann, 1976). Plasminogen ist ein Beta-Globulin, das auf unterschiedliche Weise zur aktiven Serinprotease (Plasmin) überführt wird.

2.1. Die Aktivierung des Plasmin nach Paques und Heimbürger (1986)

2.1.1. Aktivierung durch körpereigene Aktivatoren

Die körpereigenen Aktivatoren sind in vielen Geweben enthalten. Besonders aktivatorreich sind Uterus, Prostata, Lunge und Nebennieren, während Testis und Milz relativ wenig und die Leber gar keinen Aktivator enthalten. Auch die Gefäßwände und die Ausführungsgänge sekretorischer Organe sind aktivatorreich, um einer Verlegung der Gangsysteme durch Fibrinthromben vorzubeugen.

Alle körpereigenen Aktivatoren sind Serinproteasen, die die Hydrolyse einer Arginyl-Valin-Bindung im Plasminogenmolekül katalysieren. Der Gewebeaktivator (Tissue-plasminogen-activator) hat eine hohe Affinität zu Fibrin, wobei er in physiologischer Konzentration Fibrinogenmoleküle nicht angreift. Wegen dieser günstigen Eigenschaft wird Gewebeaktivator neuerdings zur

fibrinolytischen Therapie eingesetzt (Timi, 1985; Verstraete et al., 1985). Der Gewebeaktivator wird aus dem Gewebe (Endothel) durch Verletzung, venösen Stau, körperlichen Streß, Thrombin u.a.m. freigesetzt.

Urokinase ist ebenfalls eine Serinprotease, die aus Urin oder embryonalen Nierenzellkulturen gewonnen wird und gleichfalls Plasminogen direkt zu Plasmin aktiviert.

2.1.2. Aktivierung durch Enzyme

Der aktivierte Faktor XIIa, Kallikrein und Protein C tragen zur Aktivierung des fibrinolytischen Systems bei, ohne daß die genauen Mechanismen bekannt sind.

2.1.3. Aktivierung durch Streptokinase

Streptokinase ist ein Protein aus beta-hämolysierenden Streptokokken und besitzt selbst keine enzymatische Aktivität. Vielmehr entsteht diese erst durch äquimolare Komplexbildung zwischen Streptokinase und Plasminogen unter autodigestiver Teilaktivierung des Plasminogenmoleküls. Der so entstandene Aktivatorkomplex überführt durch einen zweiten Schritt Plasminogenmoleküle in die aktive Protease Plasmin, in einem Verhältnis 1:9. Deshalb können relativ geringe Mengen Streptokinase die Fibrinolyse schnell und ausreichend aktivieren (Asbeck, 1987; Barthels u. Poliwoda, 1987).

2.1.4. Indirekte Aktivierung durch chemisch unterschiedliche Substanzen

Salicyl- oder Nikotinsäurederivate, Furosemid, Sulfonylharnstoffe, Biguanide und anabole Steroide stellen indirekte Plasminogenaktivatoren dar. Die indirekte Aktivierung ist in ihrer Wirkungsweise noch weitgehend unbekannt.

2.2. Der Wirkungsmechanismus des Plasmins

Plasminogen besteht aus einer einzigen Polypeptidkette mit einem Molekulargewicht von 90.000 Dalton. Der genaue Ort der Plasminogensynthese ist nicht bekannt, jedoch stammt das Plasminogen wahrscheinlich aus den eosinophilen Granulozyten des Knochenmarks oder aus der Leber und der Niere. Das aktivierte Plasmin besteht aus zwei Polypeptidketten, einer leichten und einer schweren Kette. Diese sind durch Disulfidbrücken miteinander verbunden. Das aktive Zentrum des Plasmins ist auf der leichten Kette lokalisiert (Bick, 1981).

Die aktive Protease Plasmin ist eine Endopeptidase, die primär nur geringe Substratspezifität für Fibrinogen und Fibrin besitzt. Sie spaltet außer Fibrin andere Bluteiweiße und Faktoren des Komplementsystems (Ohler, 1973). Ebenso werden die Gerinnungsfaktoren Fibrinogen, Prothrombin, Faktor V, VIII, IX, X, XII und XIII abgebaut (Müller-Berghaus, 1975; Schmidt und Thews, 1977). Dadurch kann das Hämostasepotential vermindert und die Blutgerinnungsfähigkeit empfindlich gestört werden. Um dieser unspezifischen und unerwünschten Plasmaproteolyse vorzubeugen, sind einige Schutzmechanismen vorhanden, um die Plasminwirkung auf das Fibrin zu spezifizieren. So erklären Barthels und Poliwooda (1987) die Spezifität gegenüber Fibrin dadurch, daß sich Plasminogen bei der Gerinnung an die Fibrinfäden anlagert und sich bei der Thrombusbildung gleichmäßig in das ganze Gerinnsel einbauen läßt. Die körpereigenen Plasminogenaktivatoren mit Ausnahme der Urokinase haften gleichfalls der Fibrinoberfläche an. Da infolge der räumlichen Nähe zwischen Fibrin und Plasmin innerhalb des Thrombus die Schutzwirkung der Plasmininhibitoren nahezu aufgehoben ist, sind die Voraussetzungen für die spezifische Fibrinolyse geschaffen.

Nach Asbeck (1987) sind zum einen die hochwirksamen physiologischen Plasmininhibitoren für die örtliche Begrenzung der Proteolyse verantwortlich, ohne daß zirkulierende Plasmaproteine angegriffen werden. Zum anderen gewinnt Plasminogen unter der Wirkung proteolytischer Aktivatorenzyme

durch Auffaltung der sog. "Lysin-binding-site" eine hohe Fibrinspezifität. Das entstandene "Lys-Plasminogen" adsorbiert an das Fibringerinnsel, wird dort durch Aktivatoren weiter in Plasmin überführt und steht zur lokalen Fibrinolyse zur Verfügung.

Der fibrinolytische Abbauprozess des Fibrins und des Fibrinogens beginnt mit der Abspaltung des carboxy-terminalen Endes der A-Alpha-Kette. Danach wird die B-Beta-Kette und schließlich die Gamma-Kette aufgespaltet. Dieser Prozess des schrittweisen Abbaus ist für die Entstehung der vier Fibrinogen- und Fibrinospaltprodukte (Fragment X, Y, D und E) verantwortlich (Bick, 1981; Roka und Spanuth, 1984). Zunächst entsteht aus einem Molekül Fibrinogen ein großmolekulares Fragment X (240.000 U), sowie kleinere Peptide. Aus Fragment X wiederum entsteht ein großmolekulares Fragment Y (155.000 U) und ein kleineres Fragment D (83.000 U). Fragment Y wird zu einem zweiten Fragment D und ebenfalls kleinemolekularen Fragment E (50.000 U) abgebaut. Die Fibrinogen- und Fibrinospaltprodukte (FSP) werden vom MPS aus dem Körper eliminiert. Bei Nierenerkrankungen, bei denen die Filtrationsbarriere zusammengebrochen ist, oder bei Fibrinablagerungen im Glomerulum (Glomerulonephritis) werden FSP über die Nieren ausgeschieden und können so zu diagnostischen Zwecken herangezogen werden.

3. Inhibitoren der Blutgerinnung und der Fibrinolyse

Da eine überschießende Aktivierung, sowohl der Gerinnung als auch der Fibrinolyse, mit dem Leben nicht vereinbar ist, begrenzen plasmatische Inhibitoren die Gerinnung sowie die Fibrinolyse auf den entsprechenden Bedarf, wodurch die Eukoagulabilität des Blutes garantiert wird (Ohler, 1973; Scheunert u. Trautmann, 1976; Barthels u. Poliwoda, 1987).

3.1. Inhibitoren der Blutgerinnung

Der stärkste Inhibitor der Blutgerinnung ist das Antithrombin III. Es wird in der Leber und in den Endothelzellen synthetisiert und vermag die Enzyme Thrombin, Faktor Xa, IXa, XIa, XIIa und Plasmin zu inaktivieren. Durch Komplexbildung mit seinem Cofaktor Heparin wird Antithrombin III allosterisch aktiviert und in seiner Wirkung konzentrationsabhängig verstärkt (Asbeck, 1987). Antithrombin III bildet stöchiometrisch mit Thrombin einen irreversiblen 1:1-Komplex, der als Neoantigen im Plasma mit immunologischen Methoden nachweisbar ist (Barthels u. Poliwoda, 1987).

Der unlängst entdeckte Heparin-Cofaktor II, ein Glykoprotein, ist ein weiterer Thrombininhibitor, dessen Wirkung ebenfalls durch Heparin verstärkt wird. Heparin-Cofaktor II wirkt erst inhibitorisch, wenn die Antithrombin III-Konzentration um ca. 70% vermindert ist (Tran u. Duckert, 1984).

Zwei weitere natürliche Inhibitoren der Gerinnungsenzyme stellen das Alpha-2-Makroglobulin und der Alpha-1-Proteinaseinhibitor dar. Das Alpha-2-Makroglobulin inhibiert Thrombin, Faktor Xa, Kallikrein und Plasmin, während der Alpha-1-Proteinaseinhibitor lediglich Thrombin, Faktor Xa und Plasmin zu hemmen im Stande ist.

Eine der Haupteigenschaften der Fibrinogen- und Fibrinospaltprodukte, vor allem von X und Y, ist die Behinderung der Polymerisation der Fibrinmonomere, weshalb man sie auch als Antithrombin VI bezeichnet (Hamilton et al., 1978; Hallmann, 1980).

Eine weitere antikoagulatorische Eigenschaft der FSP ist die Komplexbildung mit Fibrinogen, wodurch dessen Umwandlung zu Fibrin behindert wird (Itteryah et al., 1979).

Ein wichtiger Regulator der Gerinnung ist das Protein C, ein fünftes, im Blut vorkommendes Vitamin-K-abhängiges Proenzym (Barthels u. Poliwoda, 1987). Protein C wird durch Thrombin zu Protein C a aktiviert. Die Aktivierung wird stark beschleunigt durch den endothelialen Cofaktor Thrombomodulin. Thrombomodulin wirkt als Thrombin-Rezeptor an der Gefäßwand. Die Aktivierung über Thrombomodulin ist Ca^{++} -abhängig und benötigt Phospholipide. Das aktivierte Protein C a inaktiviert Faktor V und VIII. Die Hemmung wird beschleunigt durch das Vitamin-K-abhängige Protein S. Außerdem stimuliert Protein C die Fibrinolyse über eine Freisetzung von Gefäß-Plasminogen-Aktivator (Witt u. Zimmer, 1986).

Gelegentlich treten pathologische Inhibitoren der Gerinnung auf. Hierbei handelt es sich meist um Immunglobuline der IgG- und IgM-Klassen (Barthels u. Poliwoda, 1987).

3.2. Inhibitoren der Fibrinolyse

Der physiologisch bedeutendste Inhibitor ist das sofort wirkende Alpha-2-Antiplasmin. Es wird durch Quervernetzung mittels Faktor XIIIa an Fibrin gebunden und kann auf diese Weise an den Thrombus gebundenes Plasmin inaktivieren. Freies Plasmin wird jedoch wesentlich schneller inhibiert (Collen u. Wiman, 1979).

Alpha-2-Makroglobulin, Alpha-1-Proteinaseinhibitor und Antithrombin III gelten nicht nur als Hemmkörper der Gerinnung, sondern sind auch wichtige Inhibitoren der Fibrinolyse (Scheunert u. Trautmann, 1976; Barthels u. Poliwoda, 1987).

4. Die Struktur und der Katabolismus des Fibrinogens und Fibrins

4.1. Fibrinogen

Das Fibrinogen des Blutplasmas wird in den Parenchymzellen der Leber synthetisiert, während das Thrombozytenfibrinogen von den Megakaryozyten des Knochenmarks gebildet wird (Henschen, 1986).

Das Fibrinogenmolekül besitzt eine Molekülmasse von 340.000 Dalton. Es besteht aus sechs Polypeptidketten, die durch 29 Disulfidbrücken miteinander verbunden sind. Diese 29 Disulfidbrücken konzentrieren sich auf fünf Disulfidknoten (Henschen 1986). Die Polypeptidketten ordnen sich so aneinander, daß sich eine Symmetrieachse durch das Molekül legen läßt, wobei sich je drei Ketten gegenüber liegen. Da es sich um Peptide handelt, gibt es ein N-terminales und C-terminales Ende (Gaffney, 1977).

Beim Menschen beträgt die physiologische Fibrinogensyntheserate 30 mg/kg Körpergewicht und Tag. Die Fibrinogenhalbwertszeit beträgt 4,1 Tage (Henschen, 1986).

Coyne et al. (1985) führten eine Untersuchung mit radioaktiv markiertem Fibrinogen an sechs Pferden durch. Sie stellten für das Fibrinogen eine In-vivo-Halbwertszeit von 4,1 bis 5,6 Tagen fest. Das entspricht einer Ausscheidungsrate von 15 % täglich.

4.2. Fibrin

Das Fibrinmolekül ist mit dem Fibrinogenmolekül nahezu identisch. Lediglich durch die thrombinbedingte Abspaltung von je zwei Fibrinoeptiden A und B des N-terminalen Endes unterscheiden sich beide Moleküle. Das Fibrin kommt im Körper in verschiedenen Variationen vor. Zunächst treffen wir das neugebildete Fibrin als Fibrinmonomer an. Dieses polymerisiert jedoch spontan ohne Enzymbeteiligung zu einem lockeren und noch löslichen Fibrinverband, der durch End-zu-End- und Seit-zu-Seitanlagerung

spezifischer Molekülstrukturen (binding-sites) zustande kommt (Gaffney, 1977 und Henschen, 1986). Dieses noch lösliche Fibrin wird anschließend durch die Bildung von festen Peptidbindungen vernetzt. Als Katalysator dieses Schrittes hat der thrombin- und kalziumabhängige Faktor XIII eine wichtige Schrittmacherfunktion (Henschen 1986). Die Vernetzungsstellen (Crosslinking-sites) existieren nur in den Gamma- und Alphaketten. In einem ersten und sehr rasch ablaufenden Schritt kommt es zu einer Gamma-Glutamin-Epsilon-Lysin-Bindung der Gammaketten. Das Fibrin ist jetzt erst teilweise vernetzt und gegen die Plasminwirkung noch sehr labil. Erst durch die sehr viel langsamer ablaufende Alphakettenvernetzung erreicht das Fibrin seinen vollen Vernetzungsgrad und die nötige Stabilität (Gaffney, 1982).

4.3. Fibrinogen- und Fibrinspaltprodukte:

Fibrinogen und Fibrin werden durch die Wirkung von Thrombin und hauptsächlich Plasmin in ihre Spaltprodukte abgebaut. Jedoch spielen auch andere Proteasen (Leukozytenelastase, tierische Gifte etc.) beim Abbauprozess eine gewisse Rolle (Henschen, 1986). Plasmin spaltet Fibrinogen und Fibrin an den Lysin- und Argininbindungen mit der gleichen Spezifität wie Thrombin und Trypsin. Allerdings ergeben Fibrinogen, Fibrinmonomere, polymerisiertes Fibrin, teilweise vernetztes Fibrin und vernetztes Fibrin jeweils verschiedene Spaltprodukte (Gaffney, 1982).

4.3.1. Die Spaltprodukte des Fibrinogens unter Einwirkung des Plasmins

Zuerst werden zwei Drittel der A-Alphakette (C-terminal) und ein kurzer Abschnitt der B-Betakette (N-terminal) abgespaltet, wodurch das Fragment X entsteht. Nun wird dieses große Fragment asymmetrisch geteilt, und die Fragmente Y und D entstehen. Schließlich wird das Fragment Y in ein weiteres Fragment D und Fragment E geteilt (Henschen, 1986). Die Fragmente X und Y werden als die frühen und bezüglich der Molekülmasse als die schweren Spaltprodukte bezeichnet, während die Fragmente D und E die späten und leichten Spaltprodukte sind.

Tab. 1: Die wichtigsten Fragmente des Fibrinogens
nach Henschen (1986)

Bezeichnung	X	Y	D	E
Struktur	Symmetr. Dimer	Unsymmetr. Dimer	Monomer	Symmetr. Dimer
Anzahl pro Molekül	1	1	2	1
Anzahl der Peptidketten	2 x 3	3 + 3	3	2 x 3
Molekülmasse	250 000	155 000	90 000	50 000

4.3.2. Die Spaltprodukte des Fibrinmonomers und des löslichen Fibrins unter Einwirkung des Plasmins

Grundsätzlich handelt es sich um die gleichen Spaltprodukte wie beim Fibrinogenabbau. Lediglich durch das Fehlen des Fibrinopeptids A unterscheiden sich die Fragmente X, Y und E des Fibrins von den Spaltprodukten des Fibrinogens (Gaffney, 1977).

4.3.3. Die Spaltprodukte des teilweise und völlig vernetzten Fibrins

Beim Abbau des teilweise und völlig vernetzten Fibrins entstehen vor allem Komplexe aus mehreren Fragmenten. So bilden sich zu Beginn X-Oligomere, aus denen Y-Y-, Y-D-, D-D-, D-D-E-Komplexe hervorgehen. Die Komplexbildung kommt im Sinne einer Polymerisation zustande, da besonders das Fragment E aktivierte "binding-sites" enthält (Nieuwenhuizen, 1982; Henschen, 1986).

4.3.4. Eigenschaften der Fibrinogen- und Fibrinospaltprodukte

4.3.4.1. Die Wirkung auf das Hämostasepotential

1. Die FSP werden auch als Antithrombin VI bezeichnet. Besonders die Fragmente X und Y behindern die Fibrinpolymerisation (Hallmann, 1980).
2. Eine weitere antikoagulatorische Eigenschaft der FSP ergibt sich aus der Komplexbildung mit Fibrinogen, wodurch das Fibrinogen für die Fibrinbildung nicht mehr zur Verfügung steht (Itter Yah et al., 1979).
3. Treten FSP vermehrt auf, so wird das MPS stark beansprucht. Dies hat zur Folge, daß die prokoagulatorischen Substanzen ebenfalls nicht mehr ausreichend abtransportiert werden können. Dadurch sind die Voraussetzungen für ein Entgleisen der Hämostase im Sinne einer Hyperkoagulabilität geschaffen.
4. Nach einer experimentellen Studie von Bell et al. (1983) ist nach einer Injektion der Fragmente D und E eine Steigerung der Fibrinsyntheserate festzustellen.
5. Weiterhin haben die FSP einen inhibitorischen Effekt auf die Thrombinwirkung und die Plättchenaggregation (Gaffney, 1982).

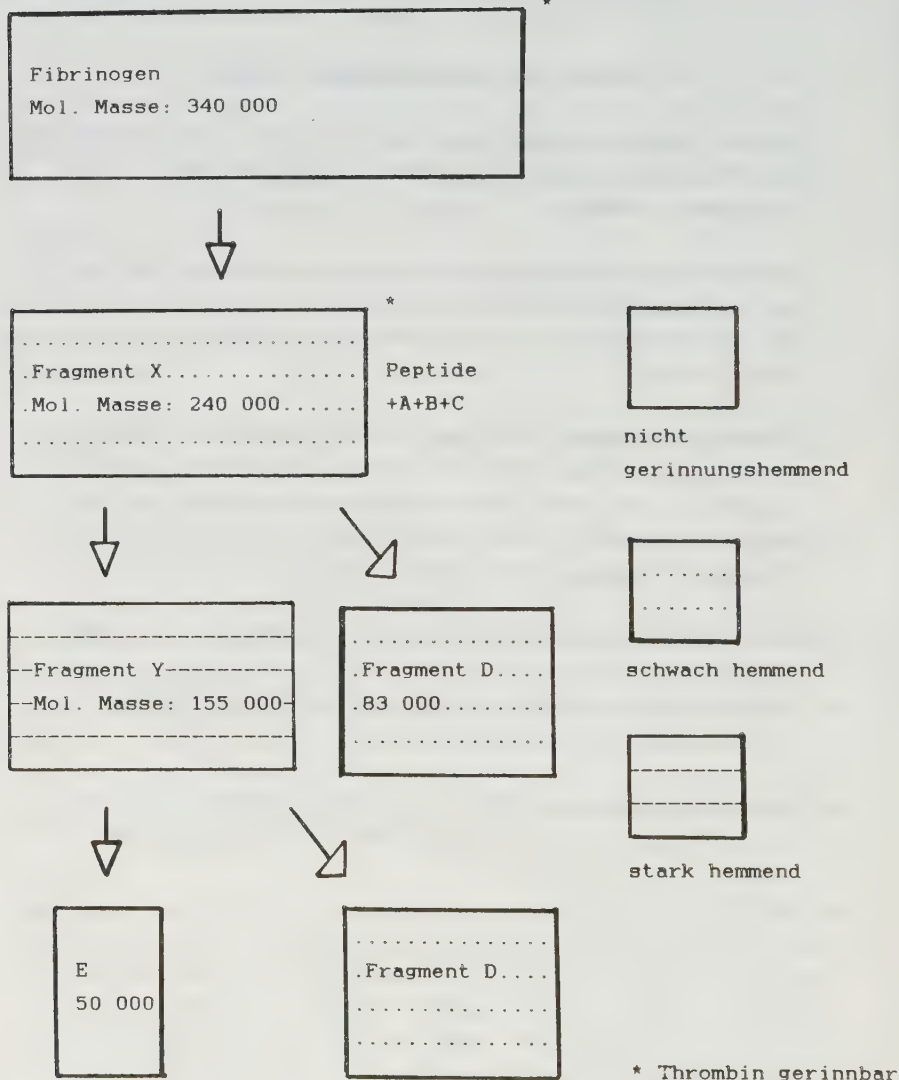


Abb.: 1

Entstehung und Eigenschaften der Fibrinogenspaltprodukte
nach Barthels und Poliwoda (1987)

4.3.4.2. Pathophysiologische Effekte der kleinen Spaltprodukte nach Henschen (1986)

1. Hohe Konzentrationen der Fibrinopeptide A und B nehmen unterstützend Einfluß auf Entzündungen und Allergien.
2. Kleine Pentapeptide der B-Betakette verursachen Vasodilatation, Prostazyklinfreisetzung, einen Anstieg der cyclo-AMP und setzen Histamin frei. Ein anderes Fragment der A-Alpha-kette erhöht die vaskuläre Permeabilität.

Tabelle Nr. 2

Mögliche Pathomechanismen der Fibrinogenderivatbildung und ihr gerinnungsanalytischer Nachweis (Heene, 1975a)

Typ der Umsatz- störung	Thrombininduzierte Derivate		Plasmininduzierte Derivate		
	Fibrin- monomer	Fibrin- monomer- Fibrinogen- komplex	Fibrin- monomer- spalt- produkt- komplexe	Fibrin- spalt- produkte	Fibrinogen- spalt- produkte
Verbrauchs- koagulopathie	+	-			
sekundäre Fibrinolyse			+	-	+
"primäre" Fibrinolyse					+
Intravasaler Mechanismus	Gerinnung		Fibrinolyse		Fibrino- genolyse

4.3.5. Methoden zur Bestimmung der FSP
 nach Barthels und Poliwoda (1987)

1. Immunologische Methoden (Verwendung von Antifibrinogensерum und Antiserum gegen die einzelnen FSP-Fraktionen):
 - a) Merskey-Test (Tanned red cell hemagglutination inhibition immunoassay) (Merskey et al., 1969)
 - b) Elektroimmunoassay Laurell
 - c) Latextest (Thrombo-Wellcotest)
 - d) Immunpräzipitationstest
 - e) Laser-Nephelometrie
2. Staphylokokken-Clumping-Test
3. Gerinnungstests
 - a) Thrombinzeitbestimmung
 - b) Thrombinkoagulasezeitbestimmung
 - c) Reptilasezeitbestimmung

5. Die Kolik des Pferdes

5.1. Definition des Begriffes Kolik:

Der Wortstamm Kolik stammt aus dem Altgriechischen und bedeutet Leibschmerz (Zichner, 1967). Da die Bezeichnung Kolik lediglich einen Sammelbegriff für verschiedenste Einzelerkrankungen darstellt, muß jeder Therapie eine gezielte Diagnostik vorangestellt werden.

"Kolik ist keine Krankheit, sondern eine Aufforderung, eine differenzierte Diagnostik zu betreiben" (Huskamp et al., 1982).

5.2. Differenzierung der Kolikformen

Puotunen-Reinert und Huskamp (1985) treffen nach pathologisch - anatomischen Gesichtspunkten folgende diagnostische Einteilung der kolikkranken Pferde:

- Torsio coli asc. ($> 360^\circ$)
- Torsio coli asc. ($< 360^\circ$)
- Dislocatio coli asc. ad dx.
- Retroflexio coli asc.
- Hernia spatii renolienalis coli asc.
- Obstipatio caeci
- Obstipatio coli asc.
- Obstipatio coli desc.
- Invaginatio ileocaecale
- Dünndarminkarzeration
- Dünndarmstrangulation
- Obstipatio jejuni
- Obstipatio ilei
- allgemeiner Meteorismus
- nicht strangulationsbedingte Infarzierung
- Gastroduodenojejunitis
- Peritonitis
- Dilatatatio ventriculi
- Dilatatatio oesophagi

Weiterhin lassen sich die Koliken anhand klinischer Gesichtspunkte in eine akute, eine persistierende und eine rezidivierende Erkrankung einteilen (Coffman, 1980 b).

Die Koliken werden von anderen Autoren nach aetiologischen Gesichtspunkten eingeordnet. So sind an erster Stelle Fütterungsfehler zu nennen (Magenüberladung, Sandkolik, etc.) (Sander, 1971).

Delahanty (1967) berichtet über eine Erhöhung der Kolikhäufigkeit bei zu starker physischer und psychischer Belastung der Pferde (Überlastungskolik).

Auf den Zusammenhang zwischen Magen- und Darmparasiten, den daraus resultieren Läsionen des Magen- und Darmtraktes und verstärktem Kolikrisiko, weisen Klei et al. (1986) und Herd (1986) hin.

5.3. Das Kolikpferd als Schockpatient

Seit Jahrtausenden ist die Kolik des Pferdes eine große Herausforderung für die Veterinärmediziner (Columella, 60 n. Chr.). Nach Moore (1985) ist bei Pferden mit Kolik die schnelle Ausbildung eines irreversiblen Kreislaufschocks die häufigste Todesursache.

Parry (1986) geht sogar soweit, daß er von einem schwerwiegenden ökonomischen Problem der Rennpferdeindustrie spricht und betont, daß bei den meisten Pferden, die an den Folgen einer Kolik sterben, ein Kreislaufschock zugrunde liegt. Die Methoden der Diagnostik und der Therapie setzen das Verständnis der pathophysiologischen Mechanismen der Schmerz- und Schockentstehung voraus (Moore, 1985).

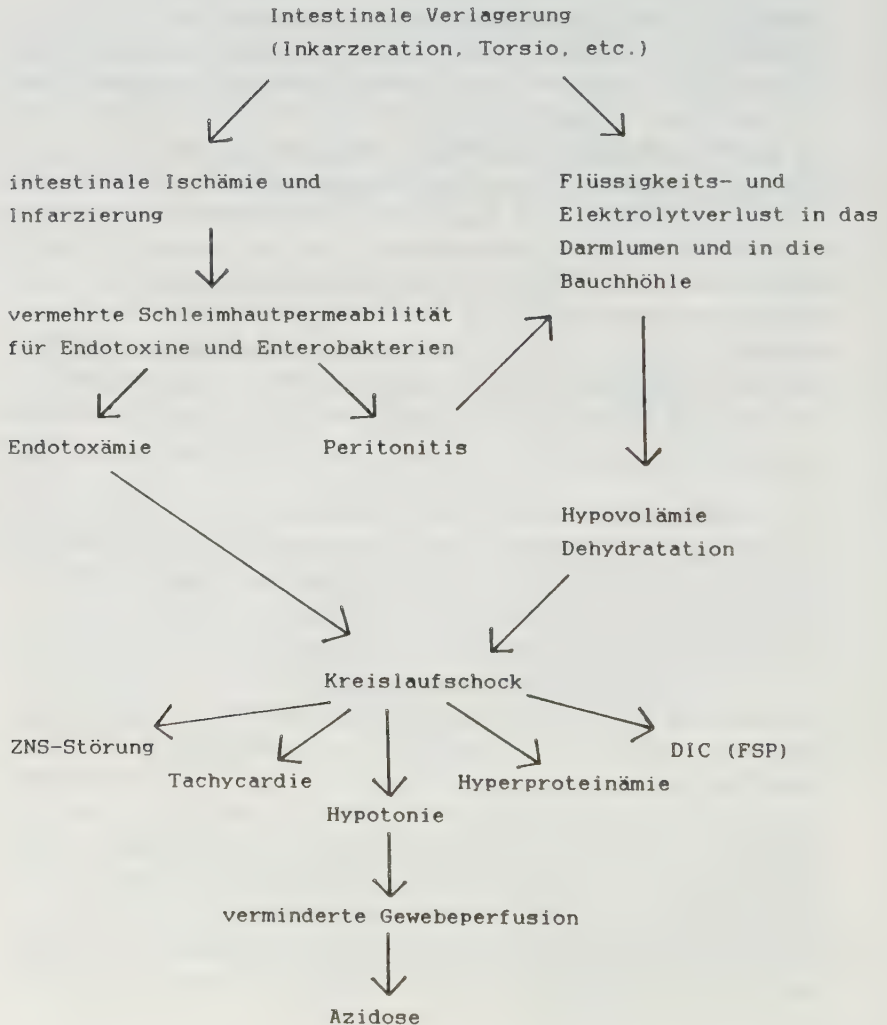
Neuhof (1987) definiert Schock als einen pathophysiologischen Zustand, bei dem aufgrund einer akuten Störung der nutritiven Kapillardurchblutung gleichzeitig in mehreren Organen die Sauerstoffversorgung des Gewebes unter den aktuellen Sauerstoffbedarf absinkt, so daß es zur Gewebshypoxie mit Laktatazidose, funktionellen und letztlich strukturellen Organveränderungen kommt.

Als Schock bezeichnet man ein akutes und generalisiertes Kreislaufversagen, bei dem es durch ein Mißverhältnis zwischen verfügbaren Blutvolumen und der gesamten Gefäßkapazität zu einem Blutdruckabfall und Sauerstoffmangel mit konsekutiver Gewebeschädigung kommt (Riede et al., 1982). Dieser Krisensituation begegnet der Körper mit einer peripheren Vasokonstriktion, wobei es zu einer Kreislaufzentralisation kommt. Der Regulationsmechanismus soll zunächst den lebenswichtigen Organen (Herz, Gehirn, Nebennieren) die Durchblutung garantieren, während die Perfusion des übrigen Körpers stark reduziert wird. Diese Phase des Schockgeschehens ist vom Körper kompensierbar und damit reversibel. Bleibt jedoch die schädigende Noxe (Septikämie, Herzinsuffizienz etc.) weiterhin bestehen und sind die Kompensationsmöglichkeiten des Körpers erschöpft, kommt es zur Dezentralisation des Kreislaufs. Aus dem Absinken der Ansprechbarkeit der Gefäßmuskulatur auf Katecholamine resultiert eine Vasodilatation, woraus sich ein weiterer Blutdruckabfall mit Versacken des Blutes in der Peripherie ergibt. Der Eintritt in das letzte und paralytische Stadium (Entspannungskollaps) bedeutet häufig den Tod, denn Blut- und Sauerstoffmangel sind oft nicht mehr mit dem Leben vereinbar.

Auf die Pathogenese und die Rolle des Schmerzes bei der Kolik des Pferdes weist Moore (1985) hin. Schmerz-sensitive Nervenendigungen der Eingeweide reagieren äußerst sensibel auf Spannung und Druck der Darmwand, Spasmen der glatten Muskulatur, Spannung und Dehnung des Mesenteriums und Irritationen des Peritoneums. Alle diese Stimuli verursachen Abdominalschmerz, der ein wichtiges Koliksymptom darstellt. Der intraluminale Druck kann so stark ansteigen, daß die Blutversorgung der Darmwand zum Erliegen kommt, woraus eine Ischämie resultiert. Nun ist die Integrität der Darmwand soweit gestört, daß Bakterien und Endotoxine ungehindert in die Bauchhöhle gelangen können. Auf diese Weise wird nicht nur der Abdominalschmerz gesteigert, sondern auch andere Pathomechanismen werden in Gang gesetzt. Sind die Permeabilitätsschranken der Darmwandgefäße zusammengebrochen, kommt es zum Flüssigkeitsverlust in das Darmlumen und die

Bauchhöhle. Das bedeutet, daß die im Schock ohnehin zu geringe Blutmenge sich weiter verringert und die Viskosität zunimmt. Das Schockgeschehen stellt also einen Circulus vitiosus dar, da ein sich entwickelnder Pathomechanismus bereits den nächsten impliziert.

5.4. Die Entstehung des Schocks beim Kolikpferd
nach Parry (1986)



5.5. Der Einfluß der Kolikerkrankung auf die Hämostase

Die Eskalation der pathophysiologischen Ereignisse im Schock führt ab einem definierten Stadium immer zu einer Aggression gegen das Hämostasesystem (Gerhards, 1982). Die sich im Gleichgewicht befindliche Blutgerinnung (Eukoagulabilität) erfährt nach Manifestation einer Kolikerkrankung eine mehrgleisige prokoagulatorische Stimulation:

- Makrozirkulationsstörung
- Mikrozirkulationsstörung
- Endotoxine
- Gewebethromboplastine
- reduzierte Funktion des MPS

Nach einer anfänglichen Hyperkoagulabilität kommt es nach Aufbrauch des Hämostasepotentials zu einer konsekutiven Hypokoagulabilität, was eine hämorrhagische Diathese als Folge haben kann.

6. Hämorrhagische Diathesen

Matthias (1985) unterscheidet drei Typen hämorrhagischer Diathesen:

1. Koagulopathien (plasmatische Gerinnungsstörungen)
2. thrombozytäre Gerinnungsdefekte (Thrombozytopenien, Thrombozytopathien)
3. vaskuläre Blutungsneigungen

Die vaskulären hämorrhagischen Diathesen sind gerinnungsanalytisch nicht erfaßbar. Bei plasmatischen und thrombozytären Gerinnungsstörungen liegen quantitative und/oder funktionelle Defekte einzelner oder mehrerer Komponenten des Gerinnungssystems vor. Das Ausmaß und die Kombination der Defekte im Gerinnungssystem bestimmen den Grad der Hypokoagulabilität des Blutes und damit auch die klinische Manifestation der hämorrhagischen Diathese (Matthias, 1985). Eine erhöhte Blutungsneigung tritt in der Regel erst dann auf, wenn die einzelnen Gerinnungskomponenten unter ihre hämostatische Mindestaktivität abgesunken sind.

6.1. Einteilung der Koagulopathien nach Matthias (1985)

- I. Bildungsstörungen
 1. angeborene Koagulopathien
 2. erworbene Koagulopathien
- II. Umsatzstörungen
 1. Verbrauchskoagulopathie und sekundäre Fibrinolyse
 2. primäre Hyperfibrinogenolyse

Im Zusammenhang mit der Diagnostik und Therapie von Schockpatienten (z. B. Kolikpferde) ist die Verbrauchskoagulopathie und die Fibrinolyse von großer Bedeutung.

6.1.1. Verbrauchskoagulopathie

Definition:

Die Verbrauchskoagulopathie (disseminierte intravasale Gerinnung) ist eine erworbene Gerinnungsstörung mit einem erhöhten Umsatz an Thrombozyten, Fibrinogen und Gerinnungsfaktoren (Lasch und Oehler, 1986).

Mit den Begriffen "Verbrauchskoagulopathie" (Lasch, 1961 und 1967), "disseminierte intravasale Gerinnung" (Mc Kay, 1966) und "thrombohämorrhagisches Syndrom" (Selye, 1966) werden Phänomene bezeichnet, die im Verlauf einer in der Zirkulation generalisiert, seltener lokalisiert auftretenden und fortschreitenden Aktivierung des Gerinnungssystems beobachtet werden. Der Terminus Verbrauchskoagulopathie stellt den zunehmenden Umsatz plasmatischer Gerinnungsfaktoren und der Thrombozyten in den Vordergrund, welcher nach einer Phase der Hyperkoagulabilität des Blutes (Übergerinnbarkeit) unter zunehmenden Aufbrauch des Hämostasepotentials übergeht in eine Hypokoagulabilität (Untergerinnbarkeit) mit konsekutiver hämorrhagischer Diathese. Eine fakultativ auftretende sekundäre Aktivierung der Fibrinolyse führt zu einem weiteren Aufbrauch von Gerinnungsfaktoren und verstärkt die hämorrhagische Diathese. Der Begriff "disseminierte intravaskuläre Gerinnung" stellt das morphologische Substrat, die Mikrothromben in der Gefäßperipherie zahlreicher Organe, in den Vordergrund. Das thrombohämorrhagische Syndrom beschreibt das Nebeneinanderexistieren von Thrombose und Blutung. Verbrauchskoagulopathien und Hyperfibrinolyse treten häufig gemeinsam, jedoch in Abhängigkeit von der Art und dem Verlauf der Grunderkrankung mit unterschiedlicher Intensität auf.

6.1.1.1. Vorkommen von Verbrauchskoagulopathien und Fibrinolyse (Lasch et al., 1970; Heene, 1971; Matthias, 1985)

1. Ausschließliche Verbrauchskoagulopathie durch Aktivierung des Gerinnungssystems
2. Verbrauchskoagulopathie mit geringer sekundärer Fibrinolyse

3. Verbrauchskoagulopathie mit überwiegender sekundärer Fibrinolyse
4. Ausschließliche primäre Fibrinogenolyse
5. Defibrinierungssyndrom, ausgelöst durch 1 - 4

6.1.1.2. Auslösemechanismen der intravasalen Gerinnung
nach Barthels und Poliwoda (1987)

1. Einschwemmung von Gewebethromboplastinen
2. Störung der Mikrozirkulation bei Schockzuständen
3. Endotoxineinschwemmung
4. Kontakt mit Fremdoberflächen
5. gestörte Klärfunktion des MPS
6. Einschwemmung von partiellen Thromboplastinen aus Erythrozyten (Hämolysen)
7. Änderung der Blutzusammensetzung (Viskosität)
8. thrombinähnliche Enzyme (Schlangengifte)
9. Antigen-Antikörperkomplexe

zu 3.:

Umfangreiche Studien über die Endotoxinwirkung beim Pferd verdeutlichen die Bedeutung bei der Kolikentstehung. Parry (1986) betrachtet den Magen- und Darmtrakt des Pferdes als einen großen "Pool" gramnegativer Bakterien. Wie das Sanarelli-Schwartzman-Phänomen zeigt, haben Endotoxine eine starke prokoagulatorische Wirkung.

Die Endotoxine haben verschiedene Angriffspunkte:

- Nach Hoffmann (1976) und Stephens (1982) liegt der Angriffspunkt der Endotoxine hauptsächlich bei den Thrombozyten, die geschädigt und agglutiniert werden. Durch Freisetzung der Thrombozyteninhaltsstoffe wird die Gerinnung weiter aktiviert.
- Eine Zerstörung der Gefäßendothelien bedingt einerseits ein Haften von Thrombozyten und andererseits eine Freisetzung von Kollagen mit Aktivierung des endogenen Gerinnungssystems.
- Freisetzung von Gewebethromboplastin durch Zerstörung von

Leukozyten und Endothelien, wodurch das exogene Gerinnungssystem aktiviert wird.

- Endotoxine aktivieren direkt oder indirekt Faktor XII (Hoffmann, 1976).
- Die Entgiftungsfunktion des MPS ist durch Endotoxine überlastet. Die anfallenden prokoagulatorischen Substanzen können nicht mehr ausreichend eliminiert werden.

Parry (1986) beschreibt, daß bei experimenteller Strangulation des kleinen Kolons bereits nach einer halben Stunde die Darmschleimhaut so starke Läsionen aufweist, daß Endotoxine in die Blutbahn gelangen können. Eine Studie an 23 Pferden zeigte, daß Koliker, bei denen Endotoxine und erhöhte FSP im Blut nachgewiesen werden konnten, zu 71 % verendeten. Während 40 % der Pferde überlebten, die zwar endotoxinpositiv waren, jedoch keine erhöhten FSP-Werte aufwiesen.

Purohit (1982) zeigt in einem Versuch mit narkotisierten Ponies, daß nach einer sechsständigen Strangulation des kleinen Kolons eine maximale intraluminale Bakterienkonzentration erreicht wird. Alle Ponies, deren Darm länger als sechs Stunden stranguliert war, starben an einer Verbrauchskoagulopathie. Die Laborwerte zeigten eine verlängerte Kalziumthromboplastinzeit (KTP), partielle Thromboplastinzeit (PTT), Thrombozytopenie und erhöhte FSP-Werte.

Die Verbrauchskoagulopathie verläuft in drei Phasen (Barthels und Poliwoda, 1987):

- Phase I: Pathologische Aktivierung des Gerinnungspotentials
- Phase II: Faßbares Defizit des Gerinnungspotentials
- Phase III: Defibrinierung

Die Verbrauchskoagulopathie kann sowohl akut als auch chronisch, sowohl klinisch manifest als auch latent verlaufen (Barthels und Poliwoda, 1987).

6.1.1.3. Folgen der Verbrauchskoagulopathie (Matthias, 1985)

1. Hämorrhagische Diathese

- Aufbrauch des Hämostasepotentials durch Verminderung thrombozytärer und plasmatischer Komponenten des Gerinnungssystems
- Intravaskuläre Gerinnung mit oder ohne Fibrindepositionen
- Kompensatorische Fibrinolysesteigerung mit Ausbildung eines kombinierten Hämostasedefektes
- Defibrinierungssyndrom

2. Lokale Mikrozirkulationsstörung

- Organmanifestationen
- bilaterale Nierenrindennekrose (akutes Nierenversagen)
- Hypophysennekrose
- Nebennierenrindennekrose
- Lebernekrose
- Mikroembolisation der Lungenstrombahn

3. Generalisierte Mikrozirkulationsstörung

- Irreversibler Schock

7. Gerinnungsanalytische Diagnostik beim Kolikpferd

7.1. Anamnese und klinische Untersuchung:

Das Kolikpferd stellt immer einen Notfallpatienten dar. Die genaue Erhebung der Anamnese ist von großer Wichtigkeit. Die Dauer und die Intensität der Koliksymptome, eine eventuelle Vorbehandlung des Patienten und andere entscheidende Erkenntnisse aus dem Vorbericht können bereits einen Hinweis auf ein bestehendes Schockgeschehen mit den daraus resultierenden Hämostasestörungen geben. Die anschließende sorgfältige klinische Untersuchung gibt weiteren Aufschluß über das Krankheitsbild. Eine Erhöhung der Atem- und Pulsfrequenz, eine pathologische Verfärbung der Schleimhäute, eine Verlängerung der Kapillarfüllungszeit, ein erniedrigter Blutdruck und eine veränderte Darmperistaltik sind deutliche Hinweise auf einen Schock. Das klinische Bild wird vervollständigt durch die Ergebnisse der Magensondierung, der rektalen Untersuchung und der Parazentese (Wirth, 1986).

7.2. Gerinnungsanalytische Labordiagnostik

7.2.1. Untersuchung der vaskulären Gerinnungskomponente:

Zur Beurteilung der Gefäßresistenz und Gefäßfragilität gibt es Druck- und Saugmethoden (Rumpel-Leede-Test) (Borchgrevink, 1971 a).

Da es sich jedoch bei den Vasopathien fast immer um chronische und hereditäre Leiden handelt, spielt deren Diagnostik beim Kolikpferd keine Rolle.

7.2.2. Untersuchung der thrombozytären Gerinnungskomponente

Zur Bestimmung der Thrombozytenzahl stehen indirekte und direkte Zählverfahren zur Verfügung (Hallmann, 1980). Eine Auskunft über die Thrombozytenzahl und -funktion gibt die Blutungszeit (Borchgrevink, 1971 b).

Für das Erkennen von Thrombozytopathien stehen Plättchenaggregationstests zur Verfügung. Als Stimuli für die Aggregation werden jeweils verschiedene Substanzen zur Anwendung gebracht (ADP, Kollagen, Arachidonsäure, Ristocetin) (Hardisty und Caen, 1981).

7.2.3. Untersuchung der plasmatischen Gerinnungskomponente

Für die Untersuchung der plasmatischen Gerinnungskomponenten stehen zwei Gruppen von Testmethoden zur Verfügung.

7.2.3.1. Globaltests

Der primäre Einsatz der globalen Methoden ermöglicht eine Rationalisierung der Diagnostik und erübrigt zeit- und geldaufwendige Serienanalysen mit Bestimmung aller Gerinnungsfaktoren.

Hierzu empfiehlt es sich, zunächst die drei wichtigsten globalen Tests - Quick-Test (Kalziumthromboplastinzeit), partielle Thromboplastinzeit (PTT) und Thrombinzeit (TZ) - einzusetzen, die zusammen den gesamten Ablauf der Fibrinbildung, ausgenommen die Fibrinstabilisierung, erfassen. Jeder dieser drei Tests beinhaltet dabei eine Region des Gerinnungssystems (Barthels u. Poliwoda, 1987).

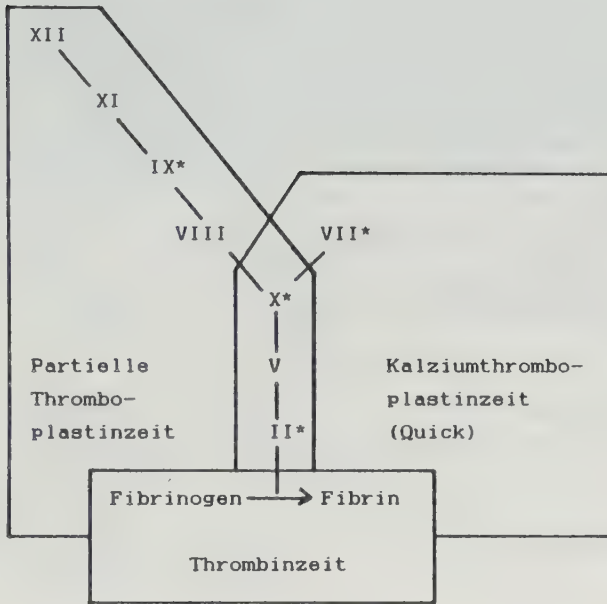


Abb. 2: Analyse plasmatischer Gerinnungsfaktoren
*Vitamin K-abhängige Faktoren (Matthias, 1985)

Zur Lokalisation eines Hämostasedefekts bedient man sich eines Stufenschemas:

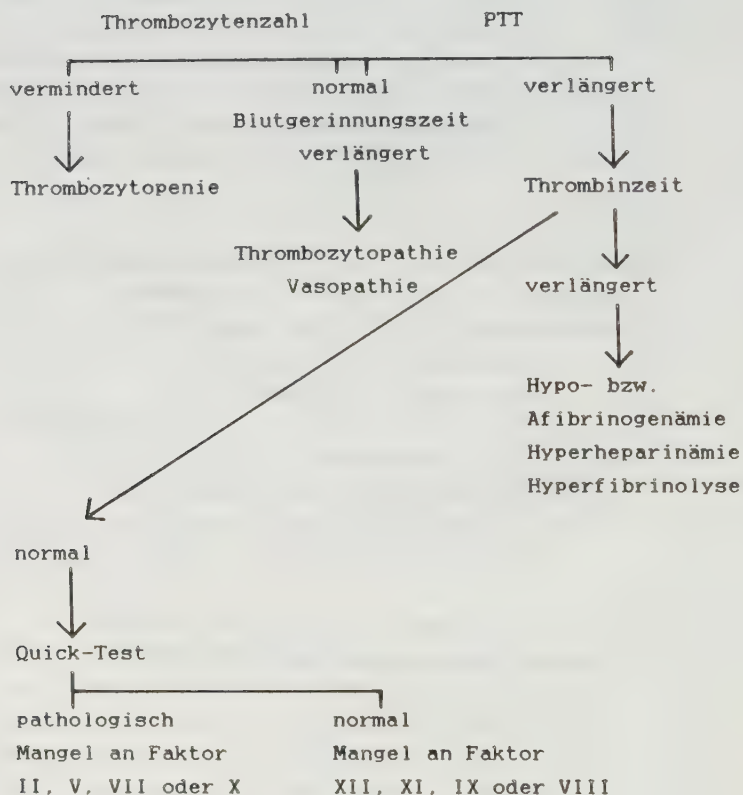


Abb. 3: Analysengang bei Hämostasestörungen
(Kraft und Dürr, 1981)

Weitere Globaltests:

- a) Die Reptilasezeit wird durch Heparin nicht beeinflusst, unterliegt sonst aber den gleichen Bedingungen wie die Thrombinzeit. Die Kombination beider Tests erlaubt bei laufender Heparintherapie sowohl deren Kontrolle als auch eine Aussage über eine begleitende Fibrinolyse (Matthias, 1985).
- b) Die Thrombinkoagulasezeit ist ein ähnlicher Test wie die Reptilasezeitbestimmung, jedoch kommt anstelle von Reptilase Staphylokoagulase zur Anwendung (Barthels u. Poliwoda, 1987).
- c) Die Vollblutgerinnungszeit (Lee und White, 1913) erfaßt hauptsächlich Hämostasestörungen durch Defekte im Ablauf des endogen Systems.
- d) Die Plasmarekalkifizierungszeit erfaßt ebenfalls das Intrinsic-System.
- e) Der "Clot-observation"-Test gibt einen groben, rein qualitativen Einblick in die Gerinnungssituation.
- f) Das Thrombelastogramm (TEG) erlaubt eine differenzierte und reproduzierbare Analyse des gesamten endogenen Gerinnungsvorganges, zusätzlich die Beurteilung der Fibrinolyse und der Thrombozytenbeteiligung.

7.2.3.2. Die Bestimmung der Einzelfaktoren

Durch die Aktivitätsbestimmung von einzelnen Gerinnungsfaktoren wird eine differenzierte Diagnostik des Blutungsübels ermöglicht (Matthias und Lasch, 1979). Das Prinzip der Methodik beruht auf einer Modifikation der Kalziumthromboplastinzeitbestimmung und der

partiellen Thromboplastinzeitbestimmung.

Zur Bestimmung der Einzelfaktorkonzentration verwendet man Mangelplasmen, bei denen die Konzentration des zu untersuchenden Faktors erheblich reduziert ist, während die übrigen Faktoren im Überschuß vorhanden sind. Die Gerinnungszeit des Plasmas ist dann lediglich von der Konzentration des zu untersuchenden Faktors abhängig. Die Ergebnisse der Einzelfaktorbestimmung werden in Prozent der Gerinnungsaktivität angegeben (Großer Gerinnungsstatus, 1979).

7.2.3.3. Fibrinogenbestimmung:

Zur Fibrinogenbestimmung sind zahlreiche Methoden verfügbar:

- Immunologische Verfahren
- photometrische Messung des durch Thrombin gerinnbaren Proteins
- Trübungsmessung
- Nephelometrische Verfahren durch Messung der sich bildenden Antigen-Antikörperkomplexe
- Clauss-Methode: Gerinnungszeitmessung des 1 : 10 verdünnten Plasmas nach Thrombinzugabe.
- Hitzefibrin nach Schulz: Grob quantitative Messung des bei 56 ° C nach zehn Minuten präzipitierten Proteins
- Natriumsulfitfällung des Fibrinogens und photometrische Messung nach Wiederauflösen des Präzipitats

7.2.3.4. Fibrinbestimmung:

Die Fibrinkonzentration im Plasma wird mit Hilfe des Äthanoltests oder des Protaminsulfattests bestimmt.

7.2.3.5. Methoden zur Bestimmung der fibrinolytischen Aktivität:
aus Barthels u. Poliwoda (1987)

A. Direkt

a) Euglobulinlysezeit:

Es wird die Zeit gemessen, in der sich die
Euglobulinfraktion des zu untersuchenden Plasmas
auflöst.

b) Thrombelastogramm

c) Fibrinplattenmethode

d) Bestimmung der Gewebeaktivatorkonzentration mittels
chromogener Substrate oder immunologisch

e) Nachweis des Neoantigens Plasmin-Antiplasminkomplex

B. Indirekt

a) Bestimmung der Fibrinogenspaltprodukte

b) Plasminogenmangel

c) Alpha-2-Antiplasminmangel

d) Alpha-2-Makroglobulinmangel

e) Thrombinzeit

f) Reptilasezeit

g) Thrombinkoagulasezeit

Tab. 3: Veränderung gerinnungsanalytischer Parameter bei
Hämostasestörungen (Matthias und Lasch, 1979)

A) Erhöhtes Gerinnungspotential

- a) Fibrinogen erhöht
- b) Thrombozytenzahl erhöht
- c) Maximale Amplitude im TEG verbreitert (Folge von a und b)

B) Hyperkoagulabilität

- a) Verkürzt: Gerinnungszeit, PTT, Thrombinzeit, r-Zeit im TEG
- b) Erhöht: Aktivität von Faktor V, Faktor VII
- c) Fakultativ: Positiver Äthanoltest

C) Verbrauchsreaktion

- a) Erniedrigt: Thrombozytenzahl, Faktoren I, II, V, VII, XIII
- b) Als Folge von a): Quick erniedrigt, PTT verlängert, Thrombinzeit verlängert (selten)
- c) Positiver Äthanoltest
- d) TEG verändert

D) Fibrinolyse

- a) Verlängert: Thrombinzeit, Reptilasezeit, PTT
- b) Erniedrigt: Fibrinogen
- c) Eventuell Quick mäßig erniedrigt

III. Eigene Untersuchungen

1. Material und Methodik

1.1. Material

Im Zeitraum zwischen September 1984 bis Februar 1986 wurden an der I. Medizinischen Tierklinik der Universität München 100 stationär aufgenommene Kolikpferde sowie 20 gesunde Pferde gerinnungsanalytisch untersucht. Das Alter in der Gruppe der gesunden Pferde lag zwischen 1 und 14 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug 6,8 Jahre. Es handelte sich um 12 Wallache, 7 Stuten und 1 Hengst; davon waren 18 Warmblutpferde, 1 Araber und 1 Englischvollblutpferd.

In der Gruppe der an Kolik erkrankten Pferde standen

- 3 Ponies
- 2 Araber
- 5 Kaltblutpferde
- 6 Haflinger
- 10 Vollblutpferde
- 19 Traber
- 55 Warmblutpferde

zur Verfügung.

Das Alter der 43 Stuten, 17 Hengste und 41 Wallache reichte von wenigen Monaten bis zu 24 Jahren, wobei das Durchschnittsalter bei 7,1 Jahren lag. Bei der Aufnahmeuntersuchung war das Allgemeinbefinden bei 7 Pferden ungestört, bei 35 Pferden geringgradig, bei 33 Pferden mittelgradig und bei 25 Pferden hochgradig gestört. Davon wurden 65 Pferde konservativ und 35 Pferde chirurgisch behandelt.

Nach Auswertung der klinischen, labordiagnostischen und teilweise auch pathologisch-anatomischen Untersuchungsbefunde wurden die 100 Koliker folgenden Gruppen zugeordnet:

- Gruppe 1: Spastische Kolik (9 Pferde)
- Gruppe 2: Ileumobstipation (3 Pferde)
- Gruppe 3: Caecumobstipation (9 Pferde)
- Gruppe 4: Kolonobstipation (38 Pferde)
- Gruppe 5: Mechanischer Dünndarmileus (12 Pferde)
- Gruppe 6: Mechanischer Dickdarmileus (16 Pferde)
- Gruppe 7: Paralytischer Ileus (8 Pferde)
- Gruppe 8: Thrombotisch-embolische Kolik (5 Pferde)

Der Gerinnungsstatus wurde anhand folgender Parameter erhoben:

- Thrombozytenzahl
- Kalziumthromboplastinzeit
- partielle Thromboplastinzeit
- Thrombinzeit
- Thrombelastogramm
- Latex-Test
- Staphylokokken-Clumping-Test.

Die erste Blutabnahme erfolgte unmittelbar nach Abschluß der klinischen Aufnahmeuntersuchung. Die weiteren Blutproben wurden im 24-stündigen Rhythmus bis zur Entlassung des Patienten im Sinne einer Verlaufskontrolle entnommen.

1.2. Methodik

1.2.1. Blutgewinnung

Die Venenpunktion zur Blutgewinnung erfolgt an der gereinigten, desinfizierten und schwach gestauten Vena jugularis externa mit einer weitlumigen Einmalkanüle (1,5 x 50 mm). Durch behutsames Vorgehen soll eine Traumatisierung der Venenwand vermieden werden. Nachdem die ersten Blutstropfen verworfen werden, können die vorbereiteten Sammelgefäße gefüllt werden. Durch die beschriebene Arbeitsweise ist eine Kontamination der Probe mit Gewebethromboplastin auszuschließen.

Es sind vier Sammelgefäße vorbereitet.

Röhrchen A:

Zur Plasmagewinnung wird eine 5 ml-Monovette verwendet, die bereits 0,5 ml einer 3,13 %igen Natriumcitratlösung enthält. Die Monovette muß vor der Aspiration luftdicht aufgesetzt werden, um Schaumbildung zu vermeiden. Bei mäßigem Sog wird der Stempel bis zur 5 ml-Marke zurückgezogen. Nach vollständiger Füllung wird die Monovette mit der vorgesehenen Verschlußkappe sofort verschlossen. Durch leichtes Schwenken wird das Blut mit dem Natriumcitrat gleichmäßig vermischt.

Röhrchen B:

Zur Serumgewinnung für den Staphylokokken-Clumping-Test ist ein Plastikgefäß vorbereitet, das 0,5 ml eines Gemisches aus Protamin/EACA/Tris-Puffer/Glycerin-Lösung und Thrombin enthält.

Das Gemisch läßt einerseits das Blut für die Serumgewinnung gerinnen und verhindert andererseits als Antifibrinolytikum eine In-vitro-Spaltung des Fibrinogens, um eine Änderung des FSP-Gehaltes zu vermeiden.

Das Blut muß zur Füllung des Gefäßes möglichst langsam am schräg

gehaltenen Rand entlanglaufen, bis das Röhrchen mit 5 ml gefüllt ist. Daraufhin wird die Probe mit Paraffinfilm abgedeckt und mehrmals vorsichtig gekippt, damit eine gute Durchmischung garantiert ist.

Röhrchen C:

Zur Serumgewinnung für den Latextest wird ein Kunststoffröhrchen verwendet, das 3.600 Einheiten Sojabohnentrypsininhibitor und 20 Einheiten Rinderthrombin enthält. Dieser Zusatz dient ebenfalls der Serumgewinnung und der Verhinderung der In-vitro-Aktivierung der Fibrinolyse. Das Röhrchen wird mit 2 ml Patientenblut gefüllt, sofort verschlossen und vorsichtig gekippt.

Röhrchen D:

Für die Thrombozytenzählung und die Hämatokritbestimmung wird ein Plastikeinmalröhrchen, das Di-Kalium-EDTA (200 μ mol) enthält, mit zwei Milliliter Blut gefüllt und vorsichtig durchmischt.

1.2.2. Laborarbeit:

Die Arbeit im Gerinnungslabor muß sich unmittelbar an die Blutentnahme anschließen. Nur so kann eine In-vitro-Aktivierung des Gerinnungspotentials ausgeschlossen werden.

Als erstes wird Röhrchen A zehn Minuten lang bei 3.000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Danach wird das Plasma mit einer Pipette in ein Plastikgefäß überführt und die anschließenden Gerinnungstests sofort durchgeführt. Im Wasserbad bei 37 ° Celsius wird Röhrchen B zehn Minuten und Röhrchen C 45 Minuten bis zur vollständigen Gerinnung inkubiert; ehe nach zehnminütiger Zentrifugation das Serum abpipettiert und mit der weiteren Verarbeitung begonnen wird. Während die drei beschriebenen Röhrchen zentrifugiert bzw. inkubiert werden, wird das Blut im Röhrchen D mittels eines selbständig arbeitenden Gerätes ständig durchmischt und steht damit zur Hämatokritbestimmung und Thrombozytenzählung zur Verfügung.

1.2.2.1. Die Bestimmung der Thrombozytenzahl

Eine 20 µl fassende EDTA-präparierte End-to-End Kapillare wird direkt mit Patientenblut gefüllt. Nachdem die Außenfläche der Kapillare mit Zellstoff gründlich gereinigt ist, muß zwei Minuten gewartet werden. Daraufhin wird die Kapillare in das vom Hersteller (Sarstedt) mit 2 ml Reagenz gefüllte Thrombo-Plus-Röhrchen überführt, welches anschließend verschlossen und vorsichtig gekippt wird, bis sich das Blut und das Reagenz vollständig vermischt haben und eine Hämolyse eingetreten ist. Mit dem am Stopfen befindlichen Probenträger werden beide Kammern der Neubauer-Zählkammer beschickt. Die Neubauerzählkammer muß zehn Minuten stehen bleiben, bis die Sedimentation der Thrombozyten abgeschlossen ist. Die Auszählung erfolgt im Phasenkontrastmikroskop bei 400facher Vergrößerung. Es werden in jedem Zählkreuz je fünf Erythrozytengruppenquadrate ausgezählt. Zur Berechnung der Thrombozytenzahl pro µl Blut wird das arithmetische Mittel beider Zählergebnisse mit 5.000 multipliziert.

1.2.2.2. Durchführung der Globaltests der plasmatischen Gerinnung

Alle drei angewendeten Globaltests (Thromboplastinzeit nach Quick, partielle Thromboplastinzeit und Thrombinzeit) werden mit dem Coagulometer Biomatic 2.000 (Firma Sarstedt) nach Schnitger-Gros durchgeführt. Das Gerät arbeitet nach dem Vibrationsdämpfungs-Meßprinzip. Dabei wird das in das Plasma tauchende Kunststoffhäkchen in Ultraschallschwingungen versetzt. Nach Zugabe der dem jeweiligen Test entsprechenden gerinnungsaktiven Komponenten tritt nach kurzer Zeit die Gerinnung des Plasmas ein. Diese Gerinnung bewirkt eine Vibrationsdämpfung des Häkchens, wodurch das Coagulometer mittels der eingebauten Stoppuhr die genaue Gerinnungszeit zu bestimmen vermag. Alle beschriebenen Globaltests werden als Doppelbestimmungen durchgeführt, da das Gerät über zwei unabhängig voneinander arbeitende Meßplätze verfügt.

1.2.2.2.1. Kalziumthromboplastinzeitbestimmung nach Quick

Prinzip der Methode

Nach Zugabe von Gewebethromboplastin und Calcium entsteht im Plasma über das Extrinsic-System aus Prothrombin Thrombin. Wenn Fibrin auf Fibrinogen trifft, bildet sich weiteres Fibrin.

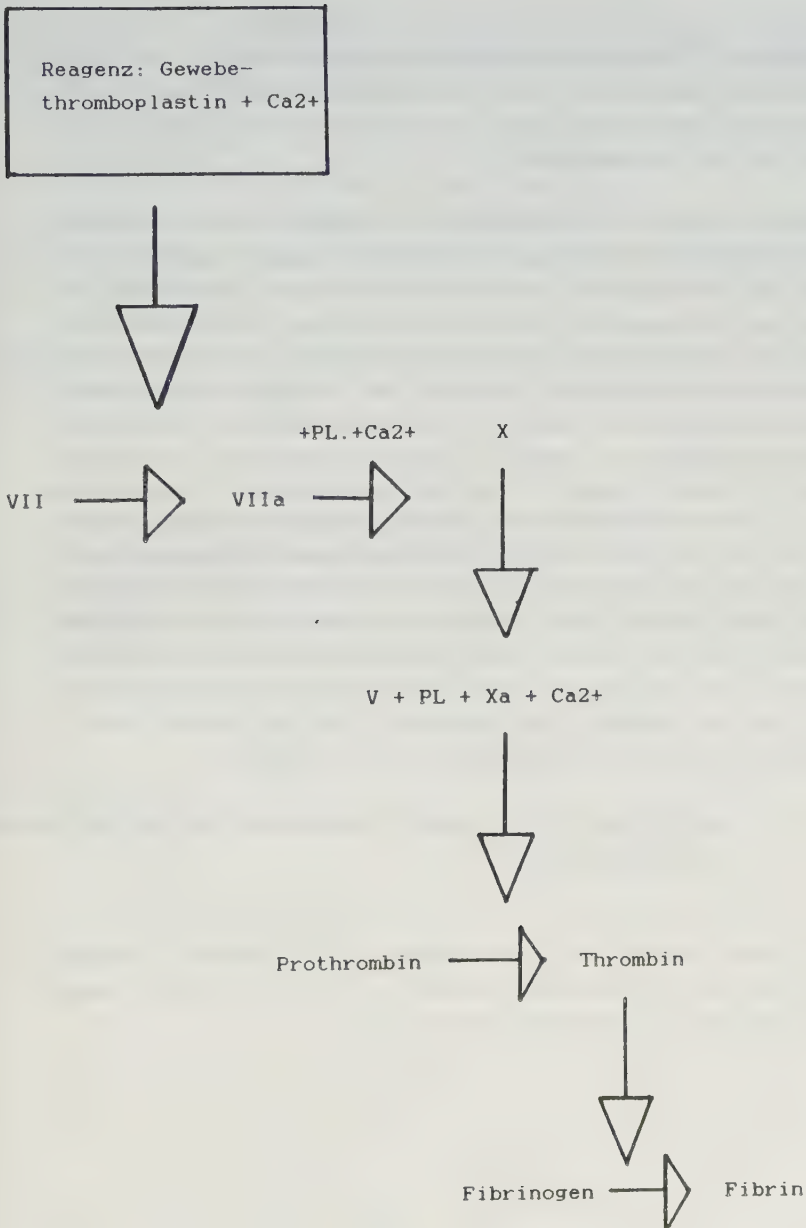


Abb. 4: Prinzip des Quick Testes (PL = Phospholipide) nach Barthels und Poliwoda (1987)

In erster Linie erfaßt der Quick-Test den Faktor II (Prothrombin), den Faktor VII und den Faktor X. Erst in zweiter Linie werden der Faktor V und Fibrinogen berücksichtigt (Barthels u. Poliwoda, 1987). Der Quick-Test erfaßt speziell das exogene System der Gerinnungskaskade.

Bevor mit der Arbeit am Coagulometer begonnen werden kann, muß das gebrauchsfertige Reagenz hergestellt werden. Dazu braucht lediglich die Flasche 1 (Calcium-Thromboplastin der Firma Boehringer Mannheim) mit zwei Milliliter Aqua bidest gelöst zu werden. Das Coagulometer besitzt Vertiefungen, die die Behältnisse der benötigten Reagenzien aufnehmen und gleichzeitig auf die gewünschte Temperatur von 37° Celsius vorwärmen. Eine grüne Kontrolllampe zeigt an, wenn die Betriebstemperatur erreicht ist. Mit einer Pipette werden 100 ml des vorbereiteten Citratplasmas in die auswechselbare Cavität des Coagulometers gegeben. Nach zwei Minuten hat das eingefüllte Citratplasma ebenfalls die Betriebstemperatur erreicht. Der Coagulometerarm mit dem daran befindlichen Hähchen wird in das Plasma eingetaucht. Nach fünf Sekunden Adaption leuchtet eine rote Kontrolllampe auf und 200 Milliliter des gelösten Calcium-Thromboplastin werden ebenfalls in die Cavität gegeben. Die eingebaute Uhr wird automatisch gestartet und bei eintretender Gerinnung gestoppt.

1.2.2.2.2. Aufstellung einer eigenen Bezugskurve für die Bestimmung des Quick-Wertes

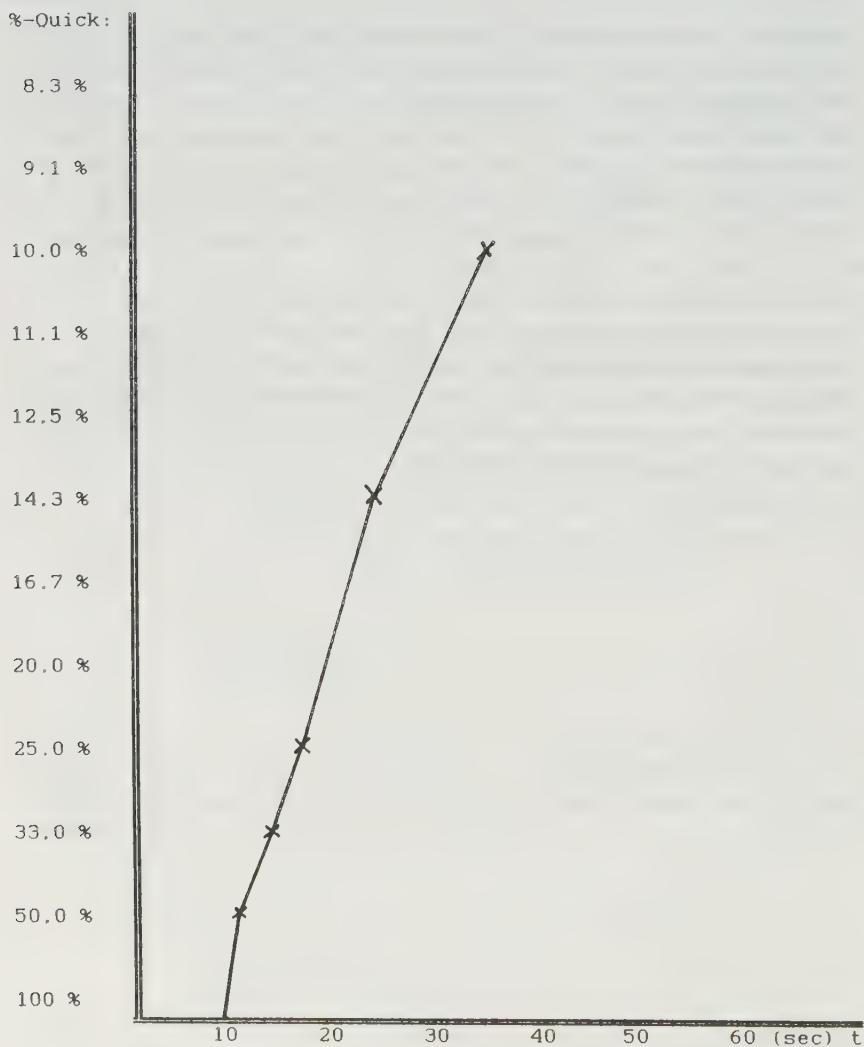
Als Ausgangsmaterial wird ein Pferdemicshplasma hergestellt. Dabei werden gleiche Teile Blutplasma von 10 Pferden (5 Stuten und 5 Wallache) miteinander vermischt. Aus diesem Mischplasma wird eine Verdünnungsreihe hergestellt.

Tab. 4: Verdünnungsreihe zur Bestimmung des Quick-Wertes

Verdünnung		1 + 1	1 + 2	1 + 3	1 + 6	1 + 9
Plasma	unverdünnt	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml
NaCl-Lösung	-	0,5 ml	1,0 ml	1,5 ml	3,0 ml	4,5 ml
0,9 %ig						
Prozent der	100 %	50 %	33 %	25 %	14,3 %	10 %
Norm						

Von jeder Verdünnungsstufe wird in einem Doppelansatz die Gerinnungszeit bestimmt. Das arithmetische Mittel beider Gerinnungszeiten ergibt die jeder Verdünnungsstufe entsprechende Kalziumthromboplastinzeit. Mit Hilfe der Bezugskurve läßt sich die Aktivität in Prozent ermitteln.

Abb. 5: Bezugskurve für die Bestimmung des Quick-Wertes auf Reziprokpapier



Tab. 5: Gerinnungsaktivität (Quick-Wert) entsprechend der Gerinnungszeit

Quick-Wert (%)			Gerinnungszeit (Sekunden)
100	%	=	10,1 s
50	%	=	12,0 s
33	%	=	14,1 s
25	%	=	16,8 s
14,3	%	=	25,1 s
10	%	=	35,3 s
120	%	=	9,9 s
70	%	=	11,3 s

1.2.2.2.3. Die Bestimmung der partiellen Thromboplastinzeit (PTT)

Prinzip der Methode:

Die partielle Thromboplastinzeit (PTT) gestattet einen Einblick in die plasmatischen Gerinnungsfaktoren des endogenen Systems (Kraft u. Dürr, 1981). Es handelt sich um einen Globaltest, bei dem durch Zugabe von partiellen Thromboplastinen (Kephalin mit Thrombozytenfaktor 3-Wirkung), oberflächenaktiven Substanzen (Kaolin) und Calcium das Plasma zur Thrombinbildung angeregt wird.

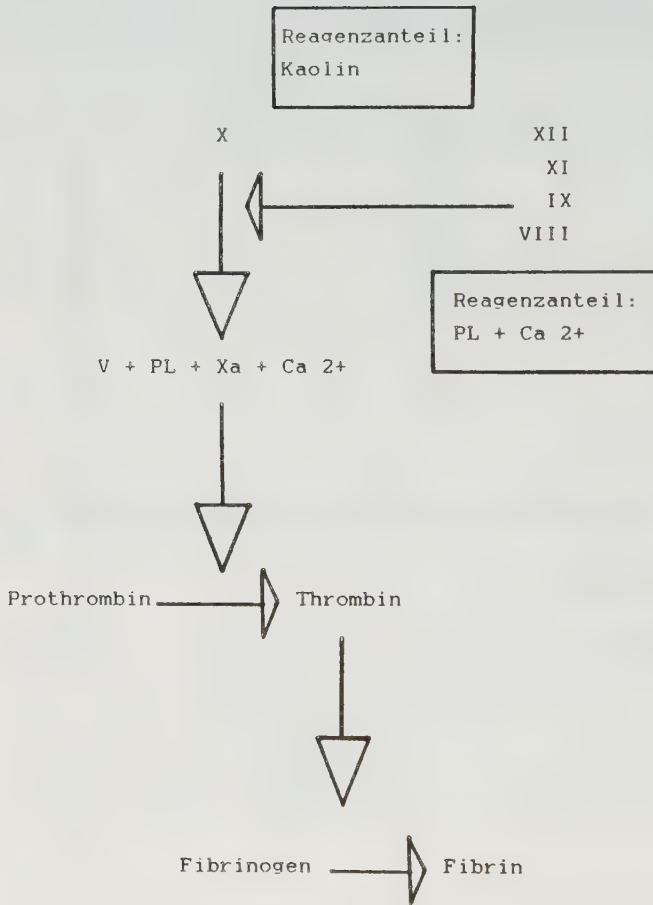


Abb. 6: Prinzip der PTT (PL. Phospholipide)
(nach Barthels u. Poliwoda (1987))

Die PTT ist vornehmlich abhängig von den Vorphasenfaktoren Faktor VIII, Faktor IX, Faktor XI und XII sowie Präkallikrein und High molecular weight kininogen. Weiterhin erfaßt die PTT, gemeinsam mit dem Quick-Test, die Faktoren V und X sowie weniger empfindlich die Schwankungen der Faktor-II- und Fibrinogenkonzentrationen.

Zur Bestimmung der partiellen Thromboplastinzeit werden ebenfalls Reagenzien der Firma Boehringer Mannheim verwendet. Bei der Herstellung des gebrauchsfertigen Reagenzes muß der Inhalt der Flasche 1 (Kaolinsuspension) geschüttelt und in die Flasche 2 (Kephalin) gegossen werden. Vor jeder Pipettierung muß die Lösung durch leichtes Schwenken gemischt werden. Zusätzlich wird eine 0,025 molare Calciumchloridlösung bereitgestellt. Die angefertigten Lösungen werden in die Wärmebehältnisse des Coagulometers gegeben, um auf 37 ° Celsius Betriebstemperatur vorgewärmt zu werden. Bei erreichter Temperatur werden 100 µl Citratplasma und 100 µl PTT-Reagenz in die Cavität des Coagulometers pipettiert. Nach dreiminütiger Inkubationszeit werden 100 µl Calciumchlorid zugegeben, wodurch automatisch die Digitaluhr gestartet wird. Bei Eintreten der Gerinnung wird die Uhr gestoppt und die partielle Thromboplastinzeit kann abgelesen werden.

1.2.2.2.4. Die Bestimmung der Thrombinzeit

Prinzip der Methode:

Durch Zugabe des Enzyms Thrombin zum Plasma bildet sich aus Fibrinogen Fibrin. Damit entfällt die plasmatische Thrombinbildung und damit der Einfluß aller zur Thrombinbildung erforderlichen Faktoren.

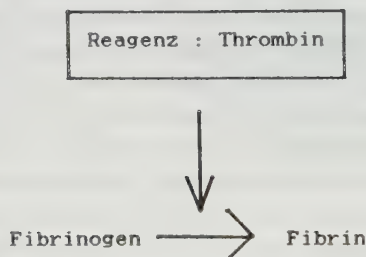


Abb.7: Schema der Thrombinzeitbestimmung
Barthels u. Poliwoda (1987)

Vor allem reagiert die Thrombinzeit konzentrationsabhängig auf die Anwesenheit gerinnungshemmender Substanzen. Hierbei handelt es sich hauptsächlich um Fibrinogen- und Fibrinolyseprodukte (Hemmung der Fibrinpolymerisation) (Hamilton et al., 1978; Hallmann, 1980). Heparin hemmt die Thrombinwirkung durch Steigerung der Antithrombin-III-Aktivität und kann bei therapeutischer Anwendung die Thrombinzeitbestimmung beeinflussen.

Zunächst wird der Inhalt einer Flasche Thrombin-Reagenz mit 2 ml Aqua bidest. gelöst. Ist das Thrombin-Reagenz auf 37 ° C erwärmt, werden zunächst 200 µl Citratplasma in die vorgesehene Kunststoffcavität des Coagulometers gegeben. Nach zwei Minuten Inkubationszeit wird der Hebelarm mit dem Kunststoffhäkchen ins Plasma gesenkt und nach fünf Sekunden Adaptionszeit 200 µl Thrombinreagenz zugegeben. Die Uhr wird jetzt abermals

automatisch gestartet und bei einsetzender Gerinnung gestoppt.

1.2.2.3. Staphylokokken-Clumping-Test (SCT)

Prinzip der Methode:

Spezielle Staphylokokkus-aureus-Stämme enthalten den sog. Clumping-Faktor, der an die Zellwand gebunden ist. Dieser nicht eindeutig indentifizierte Faktor reagiert mit Fibrinogen, Fibrinmonomer-Fibrinogen-Komplexen und mit den frühen Spaltprodukten X und Y und führt zur Verklumpung. Damit dieser Test ausschließlich die Spaltprodukte X und Y erfaßt, wird der Blutprobe Thrombin im Überschuß zugegeben. Das Serum darf erst abzentrifugiert werden, wenn die vollständige Gerinnung abgelaufen ist. Die Spaltprodukte D und E dagegen werden durch den Test nicht erfaßt. Die höchste Serumverdünnung, die noch eine Agglutination anzeigt, dient als Maß für die FSP-Menge. Als Standard dient ein normales Plasma mit bekannten Fibringehalt.

Der Test wird durchgeführt mit der Reagenzienkombination der Firma Boehringer Mannheim.

Herstellung der Reagenzien:

1. Staphylokokken-Reagenz

Der Inhalt einer Flasche Staphylokokken-Reagenz wird mit 2 ml Aqua bidest. aufgelöst.

2. Fibrinogen-Standard

Der Inhalt einer Flasche "Fibrinogen-Standard" wird mit 0,5 ml Aqua bidest. aufgelöst. Die benötigte Menge Fibrinogen-Standard wird mit Tris-Puffer-Lösung 1 : 100 verdünnt. (Fibrinogen-Konz.: 16 µg/ml)

3. Tris-Puffer

Der Inhalt der Flasche "Tris-Puffer" wird mit 5.0 ml Aqua bidest. gelöst. Zum weiteren Gebrauch wird das hergestellte Tris-Puffer-Konzentrat 1 : 20 mit Aqua bidest. verdünnt. (0,05 mol/l, pH 7,4)

4. Reagenz für die Serumgewinnung

Der Inhalt der Flasche Nr. 5 (3.000 N.I.H. Einheiten Thrombin) wird mit dem gesamten Inhalt der Flasche Nr. 4 (Protamin, EACA/Tris-Puffer/Glycerin-Lösung) gelöst.

Durchführung:

Es müssen zwei Verdünnungsreihen angelegt werden, die eine für die Verdünnung des Serums und die andere Reihe zur Verdünnung des Fibrinogenstandards, da bei jedem Testansatz der Wert des Fibrinogenstandards erneut ermittelt werden muß. Dazu müssen je 15 fortlaufend numerierte Plastikreagenzröhrchen bereitgestellt werden. In jedes Reagenzröhrchen, außer Röhrchen Nr. 1, werden 0,1 ml Tris-Puffer-Lösung vorgelegt. Daraufhin werden in die beiden ersten Röhrchen jeder Reihe 0,1 ml Serum bzw. Fibrinogenstandard pipettiert. Beginnend mit dem Röhrchen Nr. 2 wird die Verdünnungsreihe angelegt, indem nach intensivem Durchmischen dem Röhrchen Nr. 2 wieder 0,1 ml entnommen und in das Röhrchen Nr. 3 überführt werden. Nach diesem Prinzip wird bis zum Röhrchen Nr. 15 vorgegangen, wobei am Ende 0,1 ml aus dem Röhrchen Nr. 15 verworfen werden. Es ergibt sich eine Verdünnung von 1 : 2 : 4 : 8 : 16 : 32 etc. Anschließend werden jedem Röhrchen 0,05 ml Staphylokokken-Reagenz zugegeben. Sobald der Testansatz gut durchmischt ist, wird eine Stoppuhr gestartet. Jeweils nach fünf Minuten muß der Inhalt der Reagenzgläser erneut durchmischt werden. Schließlich werden die Röhrchen nach 30 Minuten der Reihe nach auf die numerierten Felder einer schwarzen Glasplatte vorsichtig ausgegossen. Die zwei Glasplatten der beiden Verdünnungsreihen werden auf ein Taumlergerät gelegt. Nach mehrmaligem Kippen und Schwenken lassen sich Felder mit Agglutination und solche ohne Verklumpung erkennen. Die höchste Serumverdünnung (S) und die niedrigste Fibrinogenkonzentration (F), bei der noch eine deutliche Agglutination erkennbar ist, werden notiert. Die Konzentration der Fibrinogen- und Fibrinospaltprodukte in μg Fibrinogen-Äquivalent pro Milliliter läßt sich folgendermaßen errechnen: $\text{FSP (Konzentration)} = F \times S$.

Tab. 6: Bestimmungsansatz zum SCT

Patientenserum bzw. Fibrinogen-Standard mit Tris-Puffer in einer geometrischen Verdünnungsreihe wie folgt verdünnen:

	Leerwert	Röhrchen Nr.				usw.
		1	2	3		
Serum bzw.	-	0,1	0,1	0,1	ml	aus dem
Fibrinogen-Standard						letzten Röhr-
						chen 0,1 ml
Tris-Puffer	0,1	-	0,1	0,1	ml	verwerfen
Verdünnung		1:1	1:2	1:4		usw.
Fibrinogen-						
Konz. in ug/ml		16	8	4		usw.
Staphylokokken-		In jedes Röhrchen				
Reagenz		0,05 ml pipettieren				

Ansatz alle fünf bis zehn Minuten durchmischen. Nach 30 Minuten die Röhrchen bzw. Objektträger mehrmals kippen oder rotieren und die Agglutination ablesen.

1.2.2.4. Thrombo-Wellcotest

(Latex-Objektträger-Schnelltest zum semiquantitativen Nachweis von Fibrin- und Fibrinogenspaltprodukten)

Prinzip der Methode:

Der Thrombo-Wellcotest ist ein direkter Agglutinationstest. Die Polystyren-Latexpartikel sind mit Anti-FSP-Globulin (Antikörper) sensibilisiert und agglutinieren bei Anwesenheit der FSP-Fragmente X, Y, D und E (Antigen) im Serum.

Der Test wird durchgeführt mit der Reagenzkombination der Firma Wellcome.

1. Latexsuspension

2,5 ml einer 0,5 %igen Suspension aus Polystyren-Latexpartikeln mit Anti-FSP-Globulin vom Schaf sensibilisiert in Glycin-Pufferlösung, die 0,1 % Natriumazid und 0,01 % Thiomersal enthält.

2. Positives Kontrollserum

1 ml Humanserum in Glycin-Pufferlösung mit einer FSP-Konzentration von 5-10 ug/ml.

3. Negatives Kontrollserum:

1 ml Humanserum in Glycinpufferlösung mit einer FSP-Konzentration von weniger als 2 ug/ml.

4. Glycinpufferlösung

2 x 25 ml Puffer (pH 8,2) zur Verdünnung der Proben.

5. Proberöhrchen

20 Glasröhrchen mit Sojabohnentrypsininhibitor (3.600 NF Einheiten pro Röhrchen) und Rinderthrombin (20 NIH Einheiten pro Röhrchen) für 2 ml Vollblut.

6. Objektträger

Eine schwarze Platte mit sechs Kreisen zur Untersuchung von

drei Proben.

7. Einmalpipetten

8. Einmalrührstäbchen

9. Gummihütchen.

Durchführung:

Die benötigten Reagenzien müssen rechtzeitig aus dem Kühlschrank genommen werden, damit sie vor Beginn der Laborarbeit die Raumtemperatur erreicht haben. In zwei Reagenzgläser werden jeweils 0,75 ml Glycin-Pufferlösung pipettiert. Mit einer Einmalpipette werden in das Röhrchen Nr. 1 fünf Tropfen Serum und in Röhrchen Nr. 2 ein Tropfen gegeben. Nachdem der Inhalt der Röhrchen sorgfältig gemischt worden ist, ergeben sich Serumverdünnungen von 1 : 5 und 1 : 20. Nun wird mit zwei neuen Einmalpipetten beiden Röhrchen jeweils wieder ein Tropfen Serumverdünnung entnommen und auf zwei gekennzeichnete Felder des Objektträgers gegeben. Die beiden Serumverdünnungen auf dem Objektträger werden mit jeweils einem Tropfen Latexsuspension sorgfältig vermischt. Der Objektträger wird mit Hilfe eines Taumlergerätes maximal zwei Minuten geschwenkt, wobei die Suspension auf Agglutination beobachtet wird. Zeigt die Verdünnung 1 : 5 eine Agglutination, so bedeutet das eine FSP-Konzentration von mehr als 10 ug/ml. Dagegen zeigt eine Verklumpung bei der Verdünnung 1 : 20 eine FSP-Konzentration von mehr als 40 ug/ml an. Zur Überprüfung des Testansatzes wird stets eine vom Hersteller standardisierte Positiv- und Negativkontrolle mitgeführt. Mit den verwendeten Verdünnungsstufen sind nur FSP-Werte zu erfassen, die höher liegen als 10 µg/ml.

1.2.2.5 Das Thrombelastogramm

Die von Hartert (1948) entwickelte Methode der Thrombelastographie erlaubt es, den gesamten Gerinnungsvorgang während aller Phasen fortlaufend zu beobachten (Kerschke, 1971). Die Fähigkeit des Gerinnsels, in jedem Augenblick seiner strukturellen Entwicklung eine Arbeit zu leisten, die der Messung durch den Thrombelastographen zugrundeliegt, ist noch nie vorher von irgendeiner gerinnungsanalytischen Technik in Betracht gezogen worden. Nun ist aber diese dynamische Funktion des Gerinnsels gerade diejenige, welche am besten seine Fähigkeit zur Hämostase kennzeichnet (Fässler, 1976). Die Grundlage der Messung ist die fortlaufende Bestimmung der Fibrinelastizität, d. h. die Messung der elastischen Festigkeit des sich bildenden Thrombus. Bei dieser Methode lassen sich neben der Interpretation der einzelnen Gerinnungsphasen auch direkte Schlüsse ziehen auf die Qualität der Festigkeit des entstehenden Fibringerinnsels sowie auf den Gerinnselabbau durch die einsetzende Fibrinolyse.

Aufbau und Funktion des Thrombelastographen D (Firma Hellige)

Die zylindrische Spezialküvette, in der sich die Probe befindet, wird in eine Drehpendelbewegung von 4° $45'$ versetzt und auf 37° C temperiert. Die Periodendauer einer Bewegungsphase beträgt zehn Sekunden einschließlich zweier Ruhepausen von je einer Sekunde an jedem Bewegungsendpunkt.

In einer Meßsäule befindet sich ein Torsionsdraht, an dem ein Edelstahlstift, der sogenannte Meßstift, steckbar angebracht ist. Dieser Stift wird in die Küvette gesenkt. Durch die sich bildenden Fibrinfäden zwischen Küvettenwand und Stift wird bei fortschreitender Gerinnung die Drehbewegung der Küvette auf den Stift übertragen, wobei mit zunehmender Festigkeit des Gerinnsels die Drehung des Stiftes sich immer mehr der Küvettendrehung anpaßt. Eine Öldämpfung unterdrückt weitgehend ungewollte Schwingungen des Stiftes.

Die Drehbewegung des Stiftes wird von einem mechanisch-

elektrischen Meßumformer in ein elektrisches Signal umgeformt und anschließend soweit verstärkt, bis es zum Aussteuern eines elektromechanischen Schreibwerks ausreicht. Das Schreibwerk registriert mit Hilfe einer beheizten Feder das Thrombelastogramm wischfest in Direktschrift auf druckunempfindliches Registrierpapier (Papiergeschwindigkeit 2 mm/min).

Der Thrombelastograph D verfügt über zwei unabhängig voneinander arbeitende Meßsäulen und Schreibwerke. So kann jeder Testansatz als Doppelbestimmung durchgeführt werden.

Durchführung:

Fünf Minuten vor Beginn der Laborarbeit wird der Netzschalter des Thrombelastographen eingeschaltet, damit die Betriebstemperatur erreicht wird. Die Messung kann mit Nativblut, Citratblut oder Citratplasma durchgeführt werden. In der vorliegenden Arbeit wird ausschließlich Citratblut verwendet, weshalb dem Röhrchen A noch vor der Zentrifugation ein Milliliter Patientenblut entnommen wird. Das Citrat-Blut ist so schnell wie möglich zu verarbeiten. Es darf auf keinem Fall älter als vier Stunden sein, da sonst die Thrombozyten nicht mehr intakt sind.

Vor Beginn der Messung wird der Papiertransport des Schreibwerks eingeschaltet. In die eingesetzte Spezialküvette pipettiert man 0,3 ml Citrat-Blut. Durch die Zugabe von 0,06 ml 1,29 %iger Kalziumchloridlösung kommt es zur Rekalkifizierung und somit zum Start der Gerinnungsabläufe. Um den Zeitpunkt der Rekalkifizierung festzuhalten, wird die Markierungstaste gedrückt. Durch zweimaliges Senken und Heben des Stiftes wird die Probe gemischt. Danach wird der Stift bis zum Anschlag gesenkt und die Probe mit Paraffinöl überschichtet. Die Diagrammaufnahme darf nicht zu früh abgebrochen werden, da nur eine mindestens zweistündig fortgesetzte Registrierung es ermöglicht, die Retraktion des Gerinnsels richtig zu überprüfen.

Auswertung des Thrombelastogramms:

Zur Auswertung des Thrombelastogramms hat Hartert (1948) Standardwerte eingeführt:

- Reaktionszeit (r)
- Gerinnselbildungszeit (k)
- maximale Amplitude (ma)

Die Reaktionszeit (r)

Sie ist die Zeit in Minuten vom Start der Registrierung (Markierungspunkt) bis zum Einsetzen der Gerinnung. Das Einsetzen der Gerinnung ist erfolgt, wenn die Amplitude einen Millimeter beträgt. Wird Nativblut verwendet, dann gehört zur Reaktionszeit (r) auch die Einfüllzeit (E), die von der Blutentnahme bis zum Start der Registrierung verstreicht. Dagegen spielt die Einfüllzeit (E) bei Verwendung von Citratblut keine Rolle, da der Start der Registrierung (Markierungspunkt) mit der Rekalzifizierung gleichzeitig stattfindet.

Zur Vereinfachung der Auswertung des Trombelastogramms gibt es ein genormtes TEG-Meter (Firma Hellige). So ist mit dem TEG-Meter zu ermitteln, wo die Breite der noch ungeteilten Kurve um einen Millimeter gegenüber dem Beginn der Kurve gestiegen ist. Danach ist der Abstand zwischen diesem Punkt und dem Markierungspunkt zu messen und die entsprechende Zeit wird auf dem TEG-Meter direkt in Minuten abgelesen.

Die Gerinnselbildungszeit (k)

Als Gerinnselbildungszeit bezeichnet Hartert (1948) die Zeit, die vom Ende der Reaktionszeit (r) bis zum Erreichen einer Amplitude ($a = 20 \text{ mm}$) verstreicht. Sie stellt ein Maß dar, für die Geschwindigkeit, mit der sich ein Thrombus von bestimmten Festigkeitseigenschaften, gekennzeichnet durch den Schermodul ($\epsilon = 25$), bildet. Mit dem TEG-Meter ist die Stelle zu bestimmen, bei der $a = 20 \text{ mm}$ beträgt, gemessen vom äußeren Rand

der oberen und inneren Rand der unteren Kurve, und die entsprechende Zeit auf dem TEG-Meter in Minuten abzulesen.

Die Maximalamplitude (ma)

Man mißt die maximale Amplitude ma (in Millimeter) der Kurve in der angegebenen Weise (vom äußeren Rand der oberen Kurve zum inneren Rand der unteren Kurve). Die maximale Amplitude der beiden Kurvenäste wird nach ca. 30 bis 60 Minuten erreicht (Zimmermann, 1976). Danach erfolgt wieder eine Annäherung der beiden Kurven, wobei die Amplitudenabnahme die Kinetik der Wiederauflösung des Gerinnsels anzeigt (Barthels und Poliwoda, 1987).

Zusätzliche Parameter

Aus der Amplitude (a) des Thrombelastogramms läßt sich der jeweilige Schermodul (ϵ) eines Thrombus nach einer Formel bestimmen:

$$\epsilon (e) = \frac{100 \times a}{100 - a}$$

Der maximale Schermodul (me) gibt die maximale Festigkeit des Gerinnsels an und stellt das Ende der produktiven Gerinnungsphase dar.

Im klinischen Gebrauch hat schließlich auch der $r + k$ -Wert Anwendung gefunden. Er berücksichtigt sowohl die erste als auch die zweite Gerinnungsphase und zeigt Verkürzungen und Verlängerungen der Gerinnung viel empfindlicher an als r allein (Hartert, 1955).

Fehler

Da es sich bei der Erstellung des Thrombelastogramms, um ein äußerst empfindliches Testsystem handelt, muß besonders sorgfältig gearbeitet werden.

Blutentnahme:

Bei Verwendung von scharfkantigen oder zu engen Kanülen gehen Thrombozyten verloren. Die Gerinnung ist dann unvollkommen.

Küvetten, Stifte:

Es ist unbedingt darauf zu achten, daß diese sorgfältig gereinigt werden. Geringe, auch mikroskopische Rest von Blut stören. Es entstehen dann Abrisse des Fibrinthrombus vom Stift und Küvettenrand, im Thrombelastogramm sichtbar als Stufen, die unsymmetrisch sind.

Paraffinöl:

Dieses muß das Blut in der Küvette vollständig überschichten. Ansonsten trocknet das Blut aus, was zu Abrissen führt.

Vorwärmen:

Das Gerät muß unbedingt die Betriebstemperatur erreicht haben.

Doppelbestimmung:

Das Thrombelastogramm muß immer in einem Doppelansatz bestimmt werden, um Fehler weitgehend auszuschließen.

Diagnostische Aussagekraft der einzelnen Parameter
nach Matthias (1985)

r-Zeit-Verlängerung:

Faktorenniedrigung im endogenen System, Heparintherapie, Fibrinpolymerisationsstörungen (Dysfibrinogenämie, Fibrinspaltprodukte, Paraproteine).

r-Zeit-Verkürzung:

Hyperkoagulabilität

k-Zeit-Verlängerung:

Faktorenverminderung, Thrombozytopenie, Thrombozytopathie,
Hypofibrinogenämie, Heparintherapie, Fibrinpolymerisationsstörungen

k-Zeit-Verkürzung:

Hyperkoagulabilität

Verschmälerung der maximalen Amplitude ma:

Thrombozytopathie oder -penie, Hypofibrinogenämie,
Dysfibrinogenämie, bei Vorliegen von Fibrin- oder
Fibrinogenspaltprodukten

Verbreiterung der maximalen Amplitude ma:

Thrombozytose, hohe Fibrinogenkonzentration, niedriger Hämatokrit

Schnelle Abnahme der maximalen Amplitude ma:

Eine Abnahme von ma innerhalb von einer halben Stunde bis zwei
Stunden weist auf eine Fibrinolyseaktivierung hin, selten auf
einen ausgesprochenen Faktor XIII-Mangel.

Maximale Amplitude = 0

bei fehlendem Fibrinogen (Defibrinierungssyndrom,
Afibrinogenämie), Hyperfibrinolyse, hochdosierte Heparintherapie

nach Kraft und Dürr (1981)

r-Zeit- und k-Zeit-Verlängerung:

plasmatische Hypokoagulabilität, Thrombozytopenie oder -pathie

r-Zeit- und k-Zeit-Verkürzung:

Hyperkoagulabilität

Verschmälerung der maximalen Amplitude ma:

Hypokoagulabilität, Thrombozytopathie oder -penie

"birnenförmiges" TEG:

Fibrinolyse

nach Barthels und Poliwoda (1987)

r-Zeit-Verlängerung:

Mangel an Gerinnungsfaktoren (insbesondere der Vorphase),
Heparintherapie, erhöhte FSP-Konzentrationen

k-Zeit-Verlängerung:

Mangel an Gerinnungsfaktoren (insbesondere des
Prothrombinkomplexes), Heparintherapie, erhöhte FSP-Konzentrationen

Verschmälerung der maximalen Amplitude ma:

Faktorenmangel (Faktor XIII, alpha-2-Antiplasmin),
Fibrinogenmangel, Dysfibrinogenämie, Hemmeffekt durch Heparin und
FSP, Thrombozytopenie und -pathie

Schnelle Abnahme der maximalen Amplitude ma:

Hyperfibrinolyse, Mangel an Faktor XIII oder alpha 2-Antiplasmin

Charakteristik der Hyperkoagulabilität:

Verkürzte r-Zeit, verkürzte k-Zeit, verbreiterte maximale
Amplitude (Kleiderbügelphänomen)

Statistik

Zur Ermittlung der Referenzbereiche bei gesunden Pferden werden die Minimal- bzw. Maximalwerte eines jeden Tests angegeben, sowie die Mittelwerte und die Standardabweichungen berechnet.

Arithmetischer Mittelwert ($\bar{x}$):

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

Standardabweichung (s)

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

Als Referenzbereich gilt der Bereich $\bar{x} \pm 2s$ (Richterich 1971, Walter 1975).

Die an Kolik erkrankten Pferde werden bestimmten Patientengruppen zugeordnet. Zur Erstellung der Säulendiagramme und der Verlaufskurven werden ebenfalls die arithmetischen Mittelwerte eines jeden Tests innerhalb der Kolikgruppen errechnet.

Ferner werden die Korrelationen der einzelnen Tests untereinander ermittelt.

Korrelationskoeffizient ($r(x,y)$):

$$r(x,y) = \frac{s_{x,y}}{s_x \cdot s_y}$$

V. Ergebnisse

1. Referenzbereiche für gesunde Pferde

Um eigene Referenzbereiche zu erhalten, wurde das Blut von 20 klinisch und labordiagnostisch gesunden Pferden gerinnungsanalytisch untersucht.

Die Tabelle Nr. 7 zeigt die arithmetischen Mittelwerte (x), die Standardabweichungen (s), die Extremwerte und die Normalbereiche ($x \pm 2 s$) des Gerinnungsstatus von 20 gesunden Pferden.

Tab. 7: Testergebnisse bei gesunden Pferden

	THR	KTP	PTT	TZ	r
x	184.500	10,3 s	35,3 s	18,4 s	12 min
n	20	20	20	20	22
s	36.000	0,74 s	4,3 s	1,4 s	3,3min
Min.-	60.000	9,3 s	27,9 s	16,3 s	5 min
Max.	360.000	11,9 s	44,3 s	21,0 s	21 min
Normal- werte	100.000 - 300.000	8,0 s - 14,0 s	30,0 s - 65,0 s	17,0 s - 22,0 s	6 min- 15 min
	Kraft u. Dürr (1981)	Kraft u. Dürr (1981) 70% - 120% Gerhards (1982)	Kraft u. Dürr (1981)	Hiller (1984)	Kraft u. Dürr (1981)

Tab. 7 Fortsetzung

	k	ma	me	Latex	SCT ug/ml
x	7,0 min	43,0 mm	79,0	0,5	10,7
n	22	22	22	20	20
s	2,7 min	8,3 mm	28,4	0,6	9,2
Min. -	4,0 min	24,0 mm	32,0	0	2
Max.	16,0 min	60,0 mm	150	2	32
Normal- werte	2,5 min - 8,0 min	35,0 mm - 65,0 mm	54 - 188	<1	<15
	Kraft u. Dürr (1981)	Kraft u. Dürr (1981)	Kraft u. Dürr (1981)	Hiller (1984)	Hiller (1984)

Für die statistische Auswertung des Latex-Tests wird mit folgenden Werten gearbeitet:

FSP - Konzentration $< 10 \mu\text{g/ml}$ = 0

FSP - Konzentration $> 10 \mu\text{g/ml}$

und $< 40 \mu\text{g/ml}$ = 1

FSP - Konzentration $> 40 \mu\text{g/ml}$ = 2

Diese Symbolik gilt auch für alle übrigen Tabellen.

2. Gerinnungsanalytische Ergebnisse bei an Kolik erkrankten
Pferden

In den Diagrammen werden die zu untersuchenden Parameter einzeln nach Krankheitsgruppen ausgewertet. Dabei stehen Säulendiagramme, die sich ausschließlich auf die erste Blutprobe nach Einlieferung der Patienten beziehen, und Verlaufskontrollen für die konservativ behandelten Patienten zur Verfügung. Bei den Ergebnissen handelt es sich um die arithmetischen Mittelwerte der verschiedenen Tests innerhalb der einzelnen Kolikgruppen.

Einteilung der Kolikgruppen:

- Gruppe 1: Spastische Kolik (9 Pferde)
- Gruppe 2: Ileumobstipation (3 Pferde)
- Gruppe 3: Caecumobstipation (9 Pferde)
- Gruppe 4: Kolonobstipation (38 Pferde)
- Gruppe 5: Mechanischer Dünndarmileus (12 Pferde)
- Gruppe 6: Mechanischer Dickdarmileus (16 Pferde)
- Gruppe 7: Paralytischer Ileus (8 Pferde)
- Gruppe 8: Thrombotisch-embolische Kolik (5 Pferde)

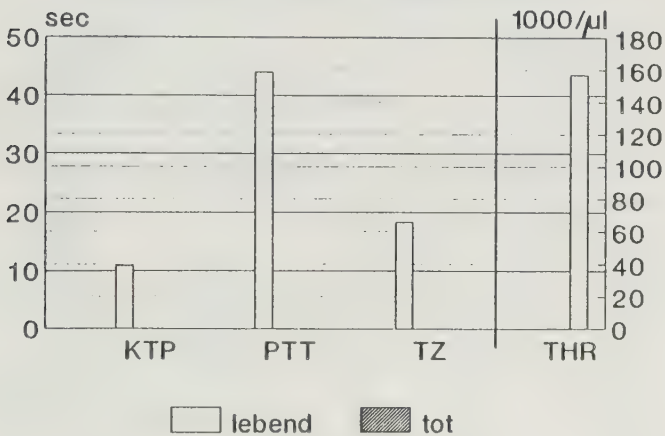
2.1. Spastische Kolik

Die Gruppe der spastischen Koliker besteht aus neun Pferden. Das Allgemeinbefinden ist nach Einlieferung bei einem Pferd ungestört, bei sechs Pferden geringgradig und bei zwei Pferden mittelgradig gestört. Alle Pferde dieser Kolikgruppe werden ausschließlich konservativ behandelt und können geheilt entlassen werden.

Tab. 8, 9 und 10: Aufnahmeuntersuchung

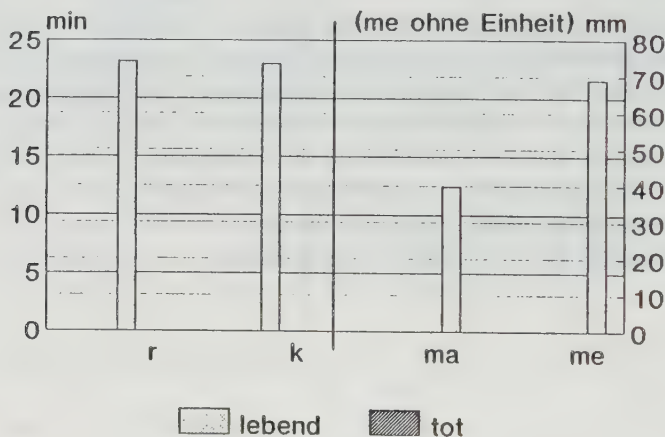
Tab. 8: Globaltests und Thrombozytenzählung

Spastische Kolik (kons.)



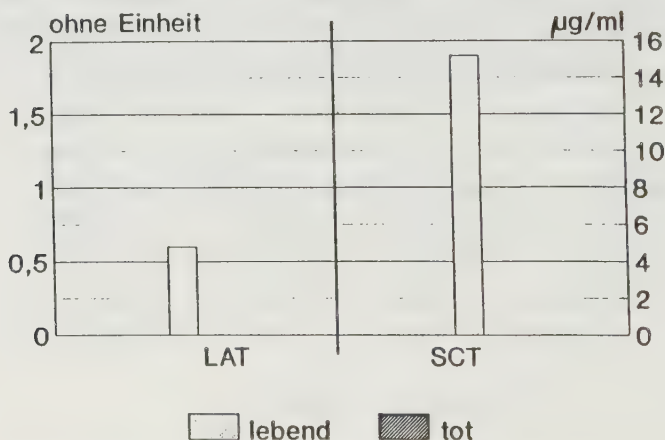
Tab. 9: Das Thrombelastogramm

Spastische Kolik (kons.)



Tab. 10: Die Fibrinogen- und Fibrinspaltprodukte

Spastische Kolik (kons.)

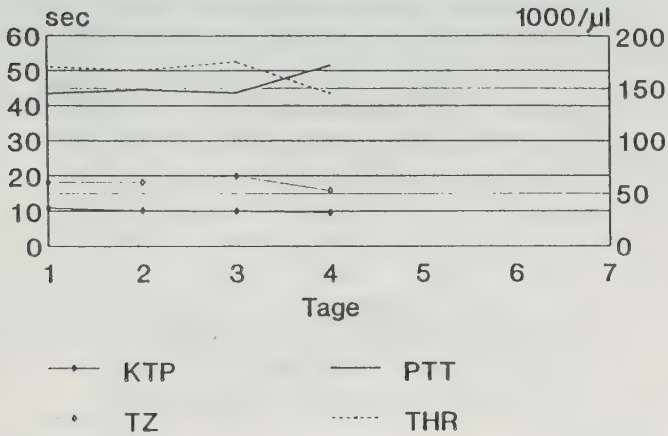


Bei der Aufnahmeuntersuchung sind von den Gerinnungstests die Reaktionszeit r und die Gerinnselbildungszeit k verlängert, sowie die Werte des SCT leicht erhöht. Alle übrigen Ergebnisse liegen im Normalbereich.

Tab. 11, 12 und 13: Verlaufsuntersuchung

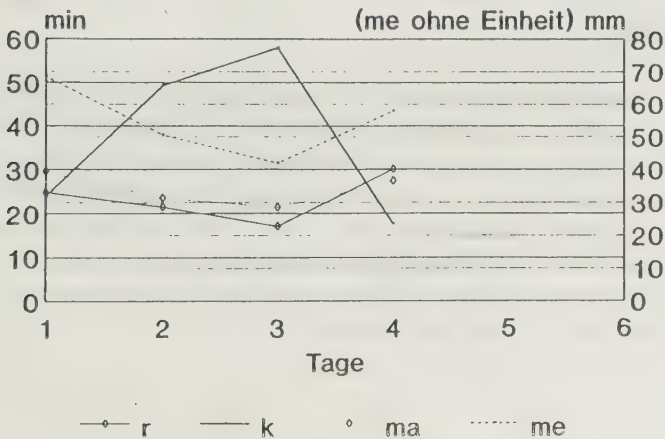
Tab. 11: Globaltests und Thrombozytenzählung

Spastische Kolik - überlebend



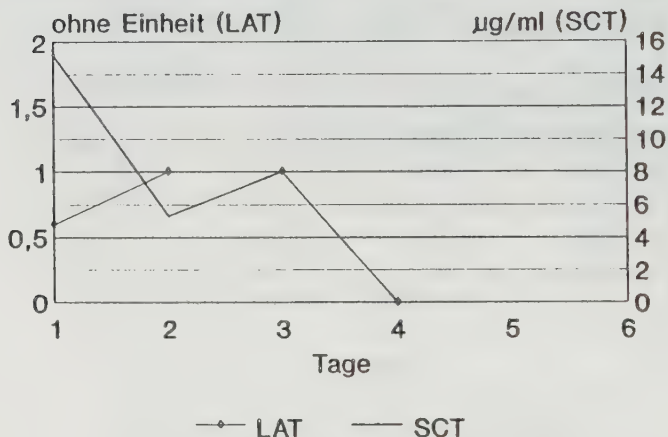
Tab. 12: Thrombelastogramm

Spastische Kolik - überlebend



Tab. 13: Fibrinogen- und Fibrinospaltprodukte

Spastische Kolik - überlebend



Die Verlaufsuntersuchung erstreckt sich vom ersten bis zum vierten Tag nach Einlieferung. Die r- und besonders die k-Zeit sind während des gesamten Untersuchungszeitraums verlängert. Die frühen Spaltprodukte X und Y sind nur am ersten Tag erhöht, während die späten Spaltprodukte D und E erst am zweiten und dritten Tag erhöht sind. Erniedrigte Werte finden sich für die maximale Amplitude ma und den maximalen Schermodul me des TEG am zweiten und dritten Tag der Messung.

2.2. Ileumobstipation

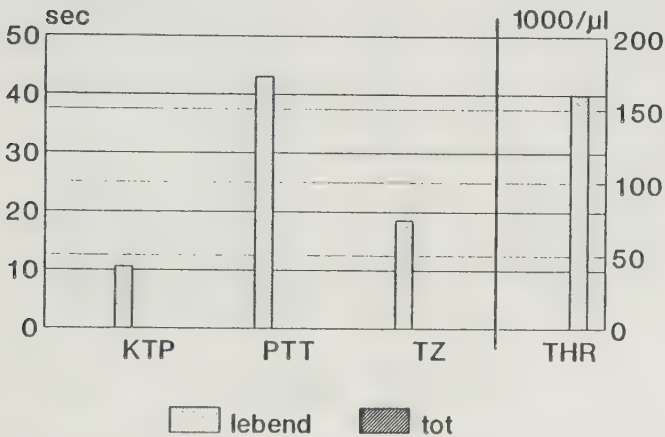
Die Gruppe der Ileumobstipationen umfaßt drei Pferde, deren Allgemeinbefinden am Tag der Einlieferung mittelgradig gestört ist. Alle drei Koliker werden operativ behandelt und können geheilt entlassen werden.

Da es sich ausschließlich um chirurgische Patienten handelt, stehen nur die gerinnungsanalytischen Ergebnisse der Aufnahmeuntersuchung der Auswertung zur Verfügung.

Tab. 14, 15 und 16: Aufnahmeuntersuchung

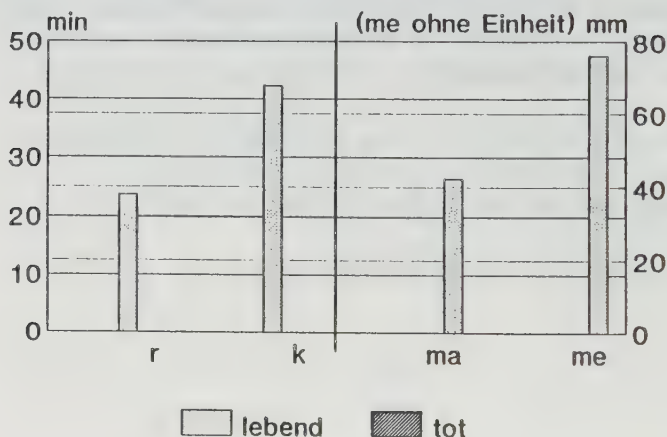
Tab. 14: Globaltests und Thrombozytenzählung

Ileumobstipation (chir.)



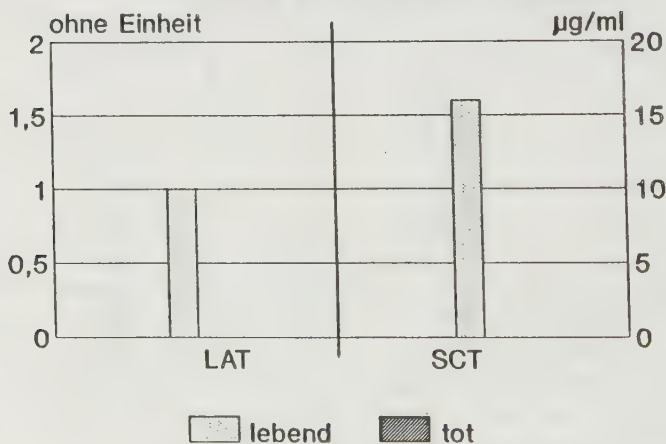
Tab. 15: Thrombelastogramm

Ileumobstipation (chir.)



Tab. 16: Fibrinogen- und Fibrinospaltprodukte

Ileumobstipation (chir.)



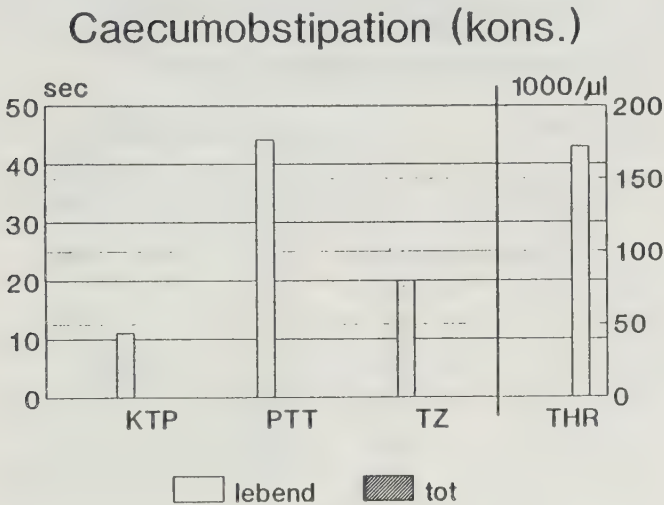
Die Reaktionszeit r und besonders die Gerinnselbildungszeit k des TEG sind stark verlängert. Der Latex-Test und der Staphylokokken-Clumping-Test zeigen ebenfalls erhöhte Werte, während alle übrigen Ergebnisse im Normalbereich liegen.

2.3. Caecumobstipation

Innerhalb des untersuchten Patientengutes sind neun Koliker an einer Caecumobstipation erkrankt. Das Allgemeinbefinden ist nach Einlieferung in die Klinik bei einem Pferd ungestört, bei fünf Pferden geringgradig und bei drei Pferden mittelgradig gestört. Alle Pferde mit Caecumobstipation werden konservativ behandelt und geheilt entlassen.

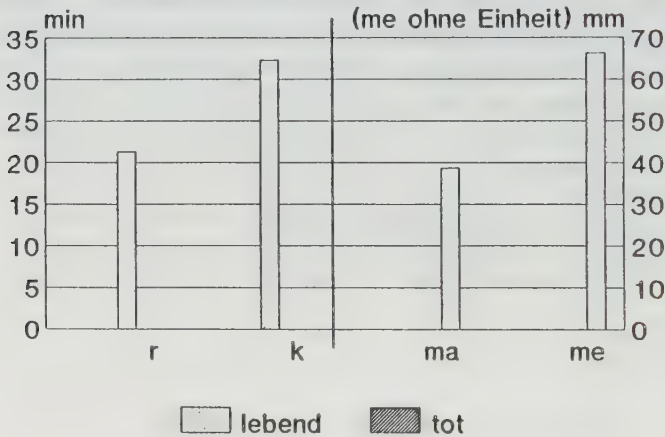
Tab. 17, 18 und 19: Aufnahmeuntersuchung

Tab. 17: Globaltests und Thrombozytenzählung



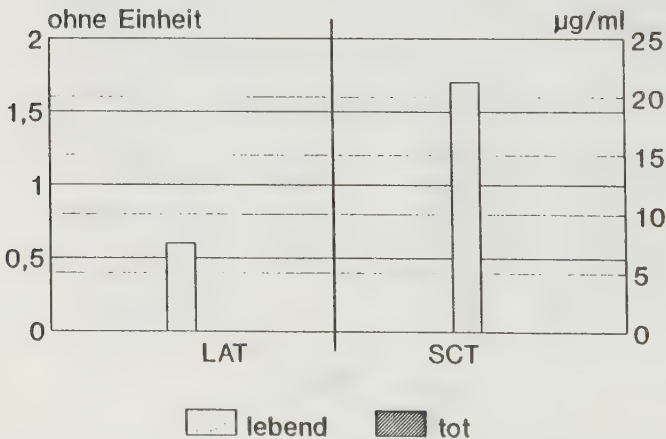
Tab. 18: Thrombelastogramm

Caecumobstipation (kons.)



Tab. 19: Fibrinogen- und Fibrinspaltprodukte

Caecumobstipation (kons.)

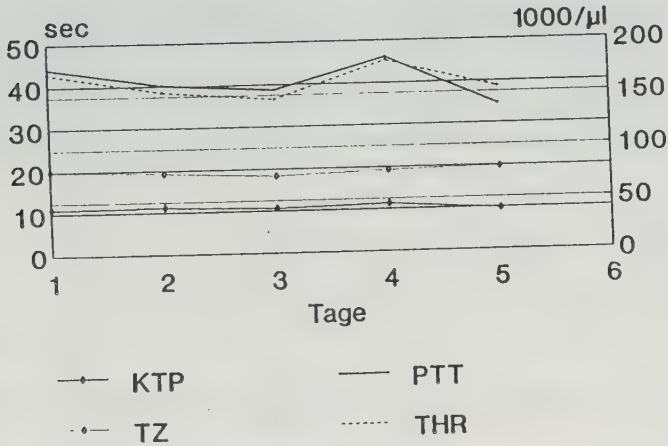


Bei der ersten gerinnungsanalytischen Laboruntersuchung sind die r- und die k-Zeit verlängert und die Werte des SCT erhöht. Die übrigen Tests liegen im Normalbereich.

Tab. 20, 21 und 22: Verlaufsuntersuchung

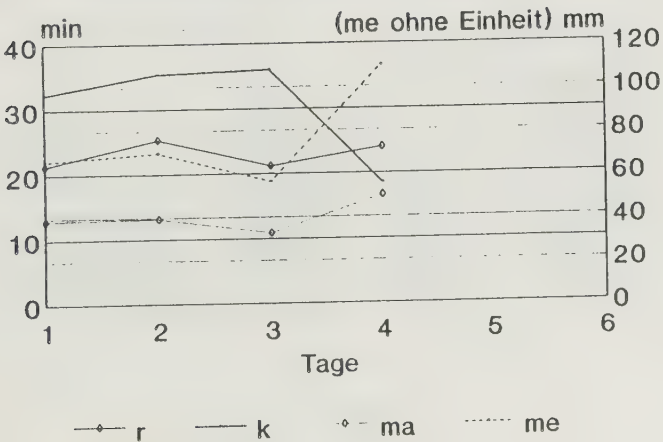
Tab. 20: Globaltests und Thrombozytenzählung

Caecumobstipation - überlebend



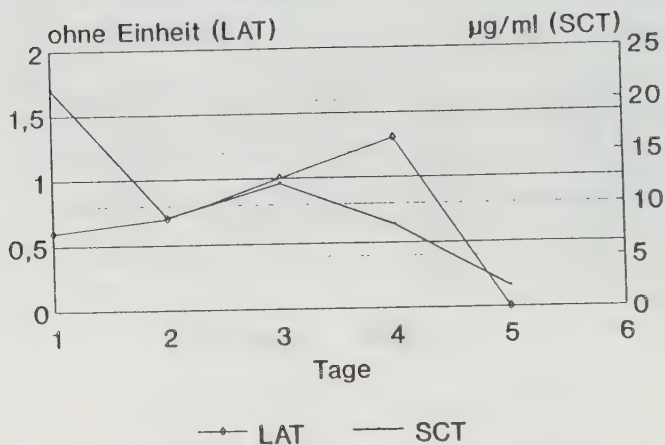
Tab. 21: Thrombelastogramm

Caecumobstipation - überlebend



Tab. 22: Fibrinogen- und Fibrinospaltprodukte

Caecumobstipation - überlebend



Die Verlaufsuntersuchung reicht vom ersten bis zum fünften Tag nach Einlieferung. Die r- und die k-Zeit sind während des gesamten Untersuchungszeitraums verlängert. Die maximale Amplitude ma ist am dritten Tag verschmälert. Der SCT liegt nur am ersten Tag im pathologischen Bereich, während der Latex-Test am dritten und vierten Tag erhöhte Werte anzeigt.

2.4. Kolonobstipation

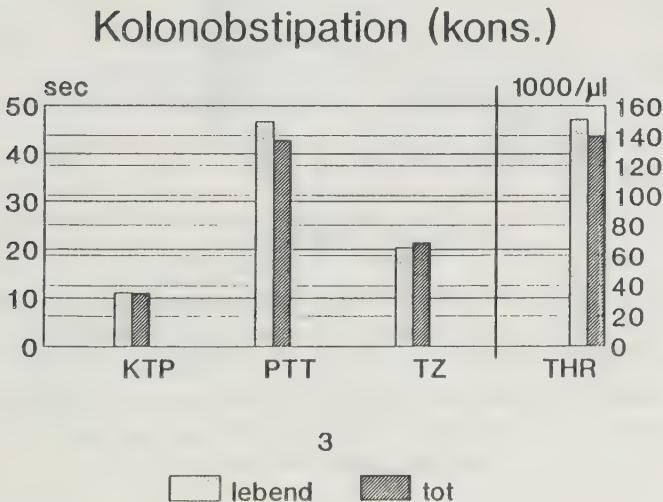
Die Gruppe der an einer Kolonobstipation erkrankten Koliker besteht aus 38 Pferden. Davon werden 32 Pferde konservativ und sechs Pferde chirurgisch behandelt.

In der Gruppe der konservativ behandelten Fälle werden fünf Pferde mit ungestörtem Allgemeinbefinden, 19 Pferde mit geringgradig, sechs Pferde mit mittelgradig und zwei Pferde mit hochgradig gestörtem Allgemeinbefinden in die Klinik eingewiesen. 29 Kolikpatienten können geheilt entlassen werden, während drei Pferde ad exitum kommen.

Bei den chirurgisch behandelten Pferden zeigen vier Pferde mittelgradig und zwei Pferde hochgradig gestörtes Allgemeinbefinden. Zwei Koliker werden geheilt entlassen und vier Pferde kommen ad exitum.

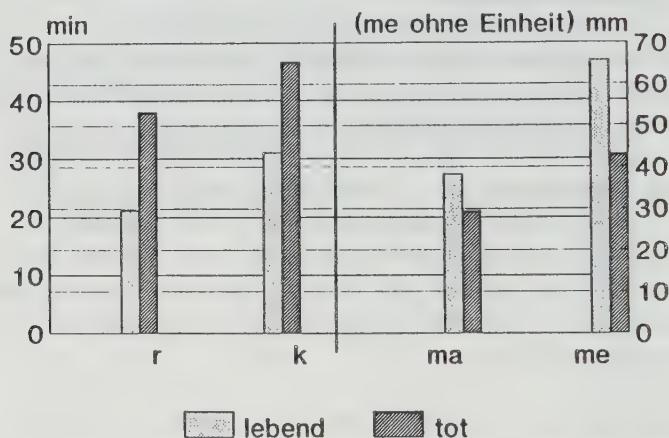
Tab. 23, 24 und 25: Aufnahmeuntersuchung (konservativ)

Tab. 23: Globaltests und Thrombozytenzählung



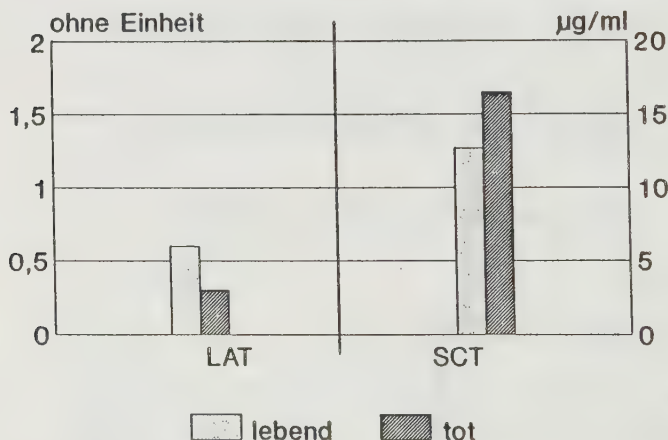
Tab. 24: Thrombelastogramm

Kolonobstipation (kons.)



Tab. 25: Fibrinogen- und Fibrinspaltprodukte

Kolonobstipation (kons.)

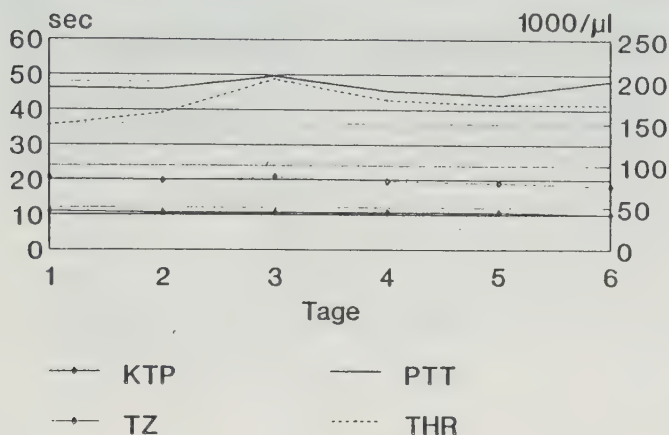


Die Testergebnisse der überlebenden Pferde liegen mit Ausnahme einer r- und k-Zeit-Verlängerung im physiologischen Bereich. Die pathologischen Ergebnisse der ad exitum gekommenen Pferde beschränken sich nicht nur auf eine r- und k-Zeit-Verlängerung, sondern auch die maximale Amplitude ma und der maximale Schermodul me sind stark verschmälert. Auch der SCT zeigt erhöhte FSP-Konzentrationen an.

Tab. 26, 27 und 28: Verlaufsuntersuchung (konservativ, überlebend)

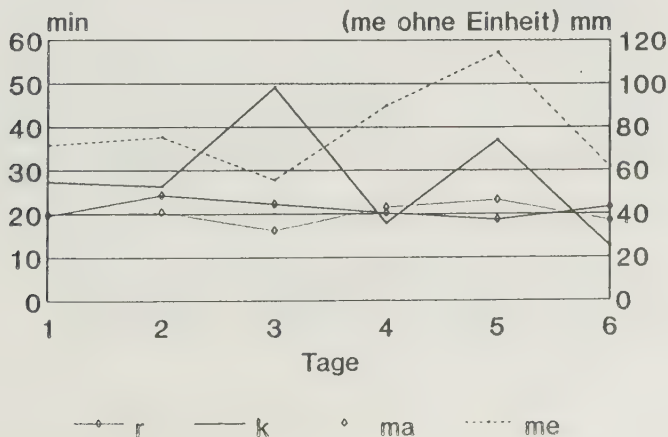
Tab. 26: Globaltests und Thrombozytenzählung

Kolonobstipation - überlebend



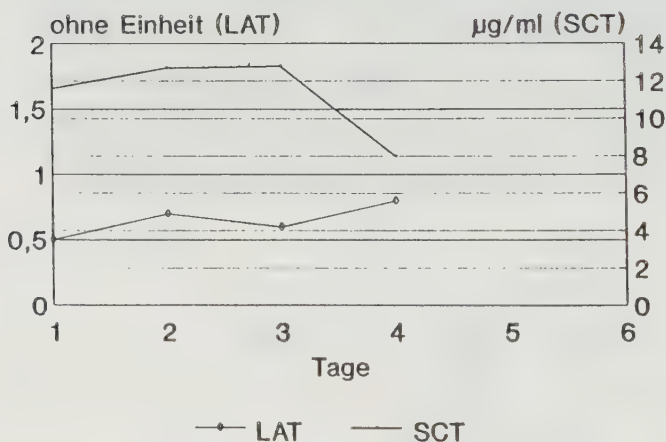
Tab. 27: Thrombelastogramm

Kolonobstipation - überlebend



Tab. 28: Fibrinogen- und Fibrinospaltprodukte

Kolonobstipation - überlebend

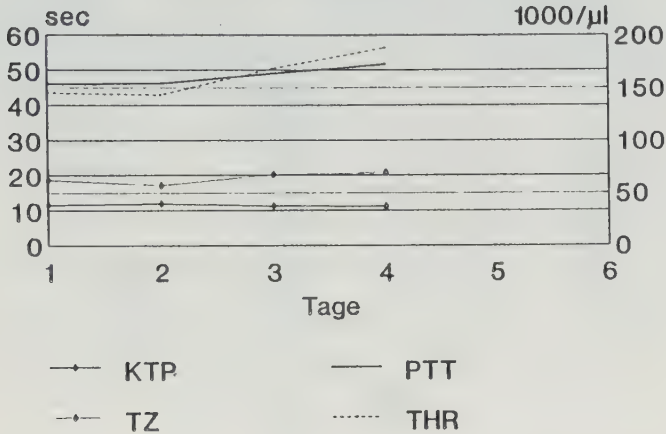


In der Gruppe der überlebenden Pferde läßt sich nur eine r- und k-Zeit-Verlängerung vom ersten bis zum vierten Tag der Untersuchung nachweisen.

Tab. 29, 30 und 31: Verlaufsuntersuchung (konservativ,
ad exitum gekommen)

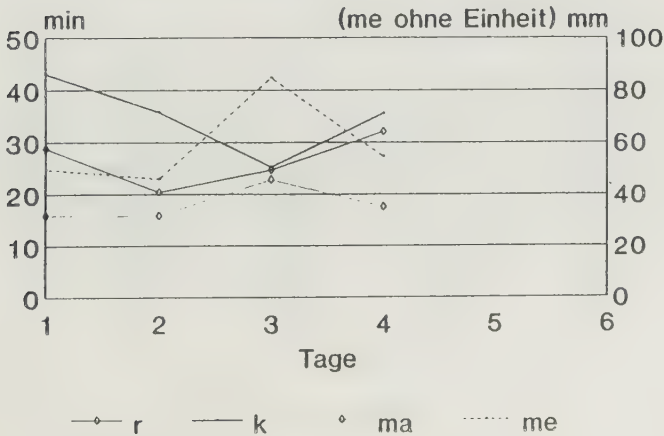
Tab. 29: Globaltests und Thrombozytenzählung

Kolonobstipation - tot



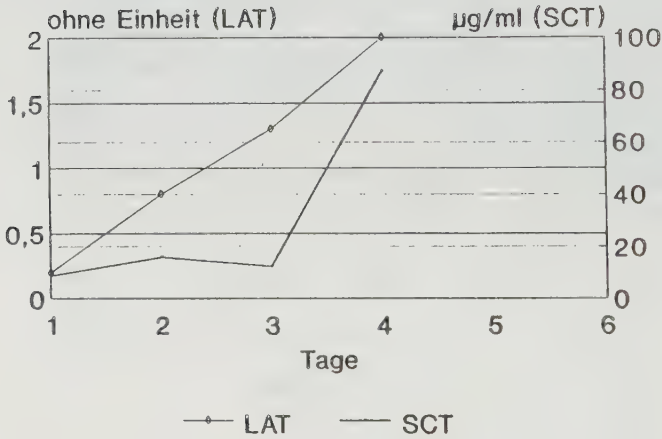
Tab. 30: Thrombelastogramm

Kolonobstipation - tot



Tab. 31: Fibrinogen- und Fibrinospaltprodukte

Kolonobstipation - tot

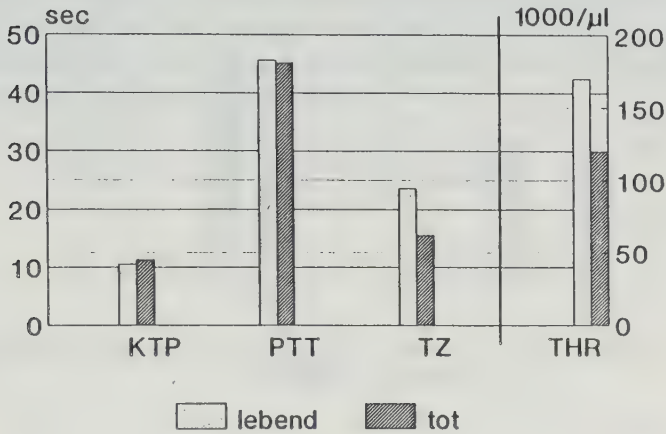


Die Kalziumthromboplastinzeit ist am ersten und zweiten Tag verlängert. Eine r- und k-Zeit-Verlängerung liegt vom ersten bis zum vierten Untersuchungstag vor. Die maximale Amplitude m_a und der maximale Schermodul m_e sind an den ersten beiden Tagen verschmälert. Die Werte des SCT und des Latex-Tests steigen vom ersten bis zum vierten Tag an.

Tab. 32, 33 und 34: Aufnahmeuntersuchung (chirurgisch)

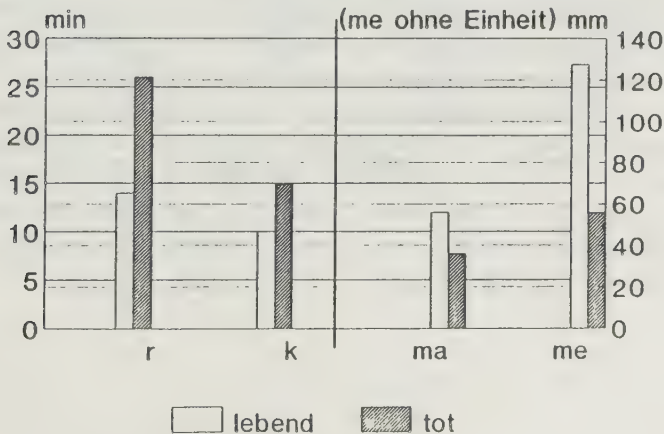
Tab. 32: Globaltests und Thrombozytenzählung

Kolonobstipation (chir.)

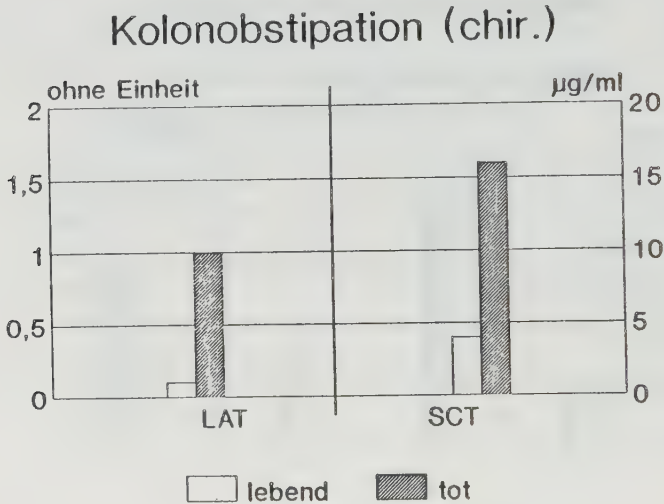


Tab. 33: Thrombelastogramm

Kolonobstipation (chir.)



Tab. 34: Fibrinogen- und Fibrinospaltprodukte



Die Kalziumthromboplastinzeit der ad exitum gekommenen Tiere liegt mit 11,3 Sekunden an der Grenze zum Pathologischen. Die Thrombinzeit der überlebenden Koliker ist über die Norm verlängert, wogegen die Thrombinzeit der ad exitum gekommenen Pferde verkürzt ist. Das TEG ergibt für die ad exitum gekommenen Patienten verlängerte r- und k-Zeiten sowie ma- und me-Werte, die an der unteren Grenze der Norm liegen. In der Gruppe der ad exitum gekommenen Koliker zeigt sowohl der SCT als auch der Latex-Test erhöhte FSP an.

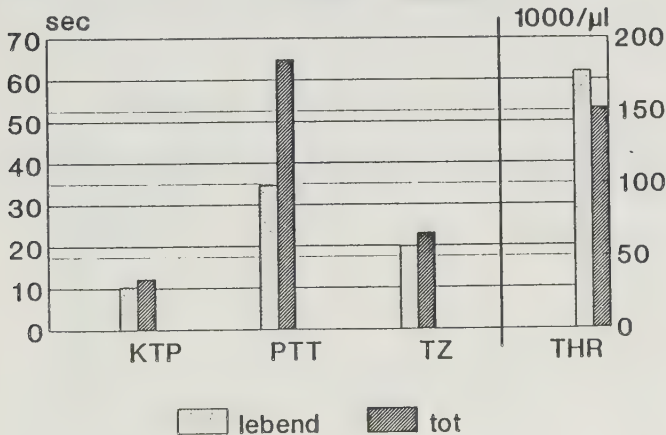
2.5. Mechanischer Dünndarmileus

Zwölf Pferde bilden die Gruppe der Koliker, die an einem mechanischen Dünndarmileus erkrankt sind. Zwei Patienten haben ein geringgradig gestörtes Allgemeinbefinden, vier Patienten ein mittelgradig und sechs Patienten ein hochgradig gestörtes Allgemeinbefinden. Alle Pferde werden chirurgisch versorgt. Neun Pferde kommen an den Folgen der Kolik ad exitum und drei Pferde werden geheilt. Zur Auswertung stehen nur die Ergebnisse der Aufnahmeuntersuchung zur Verfügung.

Tab. 35, 36 und 37: Aufnahmeuntersuchung

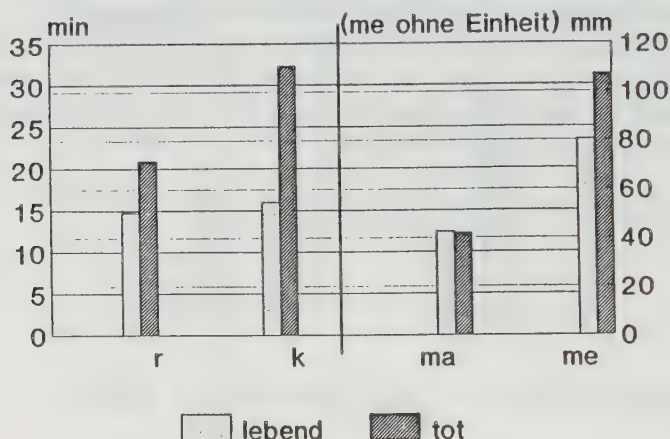
Tab. 35: Globaltests und Thrombozytenzählung

Mechanischer Dünndarmileus (chir.)



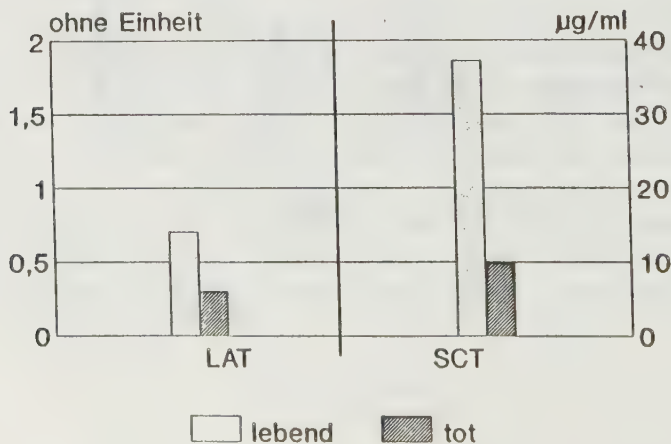
Tab. 36: Thrombelastogramm

Mechanischer Dünndarmileus (chir.)



Tab. 37: Fibrinogen- und Fibrinspaltprodukte

Mechanischer Dünndarmileus (chir.)



Die Gerinnungsanalytik bei den überlebenden Pferden ergibt eine verlängerte Gerinnselbildungszeit k, sowie erhöhte FSP-Konzentrationen mit Hilfe des SCT. Alle anderen durchgeführten Tests verlassen den Normalbereich nicht.

Die Kalziumthromboplastinzeit der ad exitum gekommenen Pferde beträgt 12,2 Sekunden, damit ist der Quick-Wert auf unter 50 % der Aktivität abgesunken. Die partielle Thromboplastinzeit ist auf 64,9 Sekunden angestiegen und erreicht die Grenze zum Pathologischen. Die Thrombinzeit ist ebenfalls verlängert. Im TEG sind die r- und die k-Zeit verlängert.

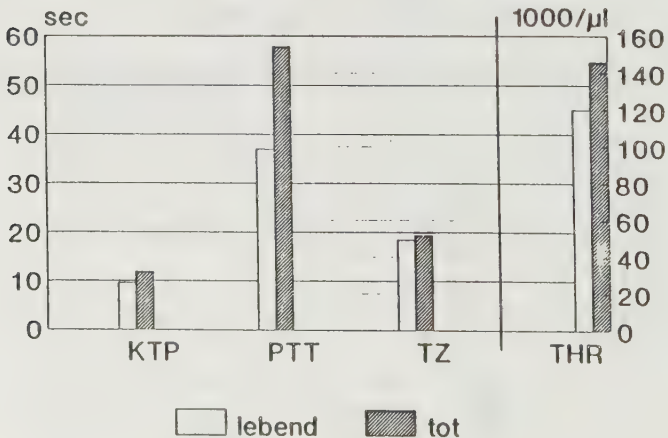
2.6. Mechanischer Dickdarmileus

In die Klinik werden innerhalb des Untersuchungszeitraums 16 Pferde mit mechanischem Dickdarmileus eingewiesen. Das Allgemeinbefinden ist bei einem Pferd geringgradig, bei sechs mittelgradig und bei neun Pferden hochgradig gestört. Vier Patienten können geheilt entlassen werden, während zwölf Pferde ad exitum kommen. Alle Pferde dieser Gruppe werden operativ behandelt. Zur Auswertung stehen die Ergebnisse der Aufnahmeuntersuchung zur Verfügung.

Tab. 38, 39 und 40: Aufnahmeuntersuchung

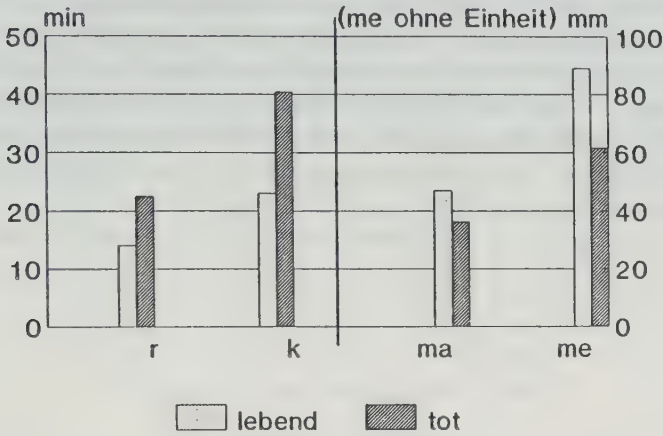
Tab. 38: Globaltests und Thrombozytenzählung

Mechanischer Dickdarmileus (chir.)



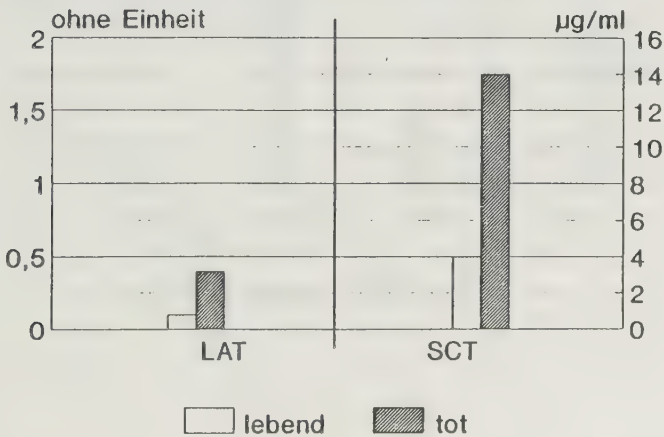
Tab. 39: Thrombelastogramm

Mechanischer Dickdarmileus (chir.)



Tab. 40: Fibrinogen- und Fibrinospaltprodukte

Mechanischer Dickdarmileus (chir.)



Bei den überlebenden Pferden ist als einziger pathologischer Wert eine k-Zeit-Verlängerung feststellbar.

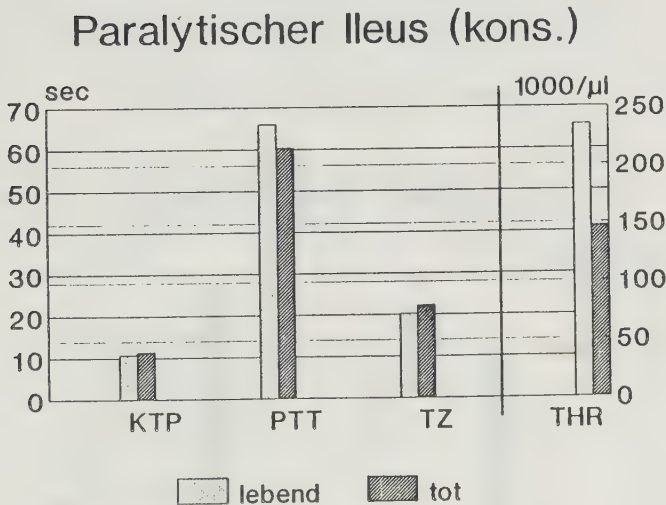
Die ad exitum gekommenen Pferde haben eine verlängerte Kalziumthromboplastinzeit. Die partielle Thromboplastinzeit liegt noch im Normalbereich, jedoch an der Grenze zum Pathologischen. Das TEG ergibt verlängerte r- und k-Zeiten, während die maximale Amplitude ma sehr schmal, doch gerade noch physiologisch ist. Das Testergebnis des SCT liegt ebenfalls gerade noch im Normalbereich.

2.7. Paralytischer Ileus

Acht Patienten aus dem untersuchten Patientengut sind an einem paralytischen Ileus erkrankt. Das Allgemeinbefinden ist bei einem Pferd ungestört, bei zwei geringgradig, ebenfalls bei zwei mittelgradig und bei drei Pferden hochgradig gestört. Alle Patienten dieser Gruppe werden konservativ behandelt. Drei Pferde verenden an den Folgen der Kolik, während fünf Pferde geheilt werden können.

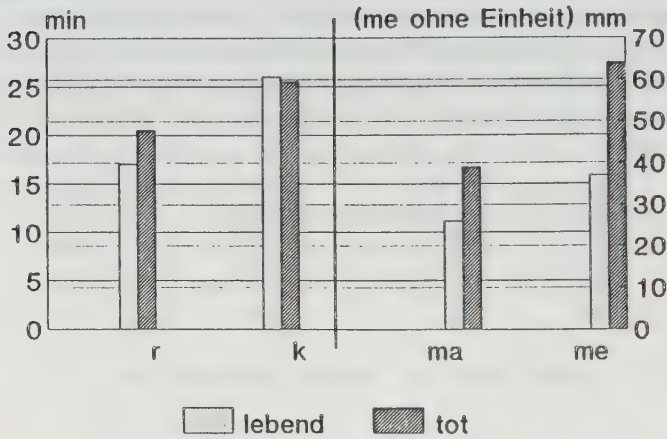
Tab. 41, 42 und 43: Aufnahmeuntersuchung

Tab. 41: Globaltests und Thrombozytenzählung



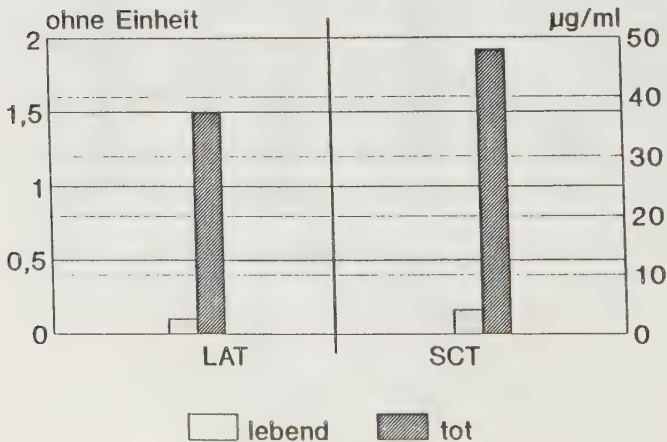
Tab. 42: Thrombelastogramm

Paralytischer Ileus (kons.)



Tab. 43: Fibrinogen- und Fibrinspaltprodukte

Paralytischer Ileus (kons.)



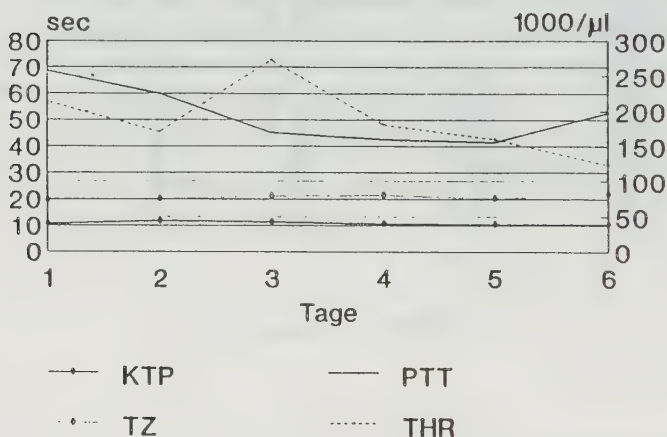
Bei den überlebenden Pferden ist als einziger Globaltest die partielle Thromboplastinzeit (66 s) verlängert. Dagegen sind alle Werte des TEG pathologisch. Die r-Zeit ist gering und die k-Zeit stark verlängert. Für ma und me liegen erniedrigte Werte vor. Erhöhte FSP-Konzentrationen sind nicht nachweisbar.

In der Gruppe der ad exitum gekommenen Pferde sind die Kalziumthromboplastinzeit und die Thrombinzeit verlängert. Die partielle Thromboplastinzeit liegt an der Grenze zum Pathologischen. Die r- und k-Zeit des TEG sind verlängert. Sowohl der SCT als auch der Latex-Test zeigen stark erhöhte FSP-Konzentrationen an.

Tab. 44, 45 und 46: Verlaufsuntersuchung (überlebend)

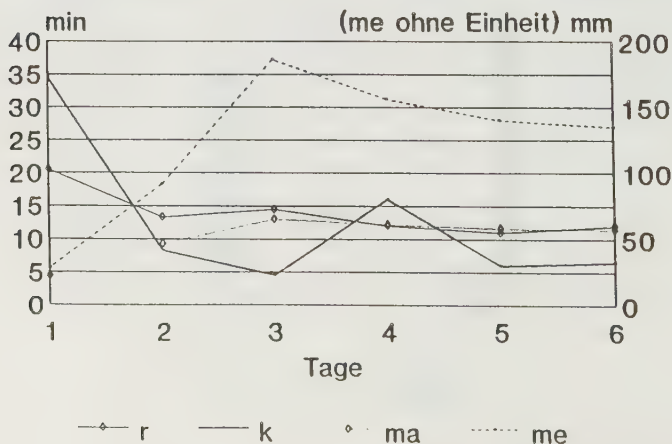
Tab. 44: Globaltests und Thrombozytenzählung

Paralytischer Ileus - überlebend



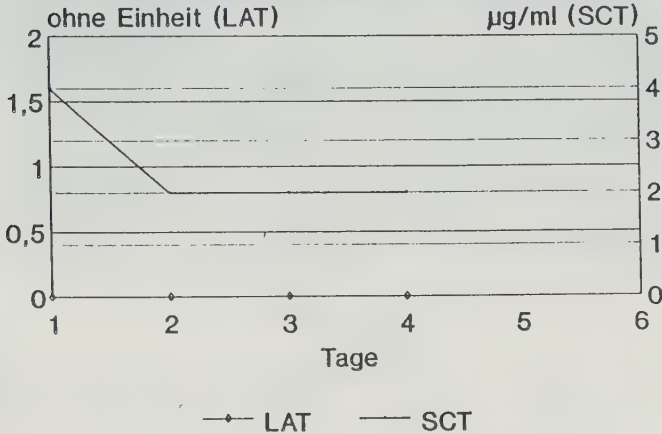
Tab. 45: Thrombelastogramm

Paralytischer Ileus - überlebend



Tab. 46: Fibrinogen- und Fibrinospaltprodukte

Paralytischer Ileus - überlebend

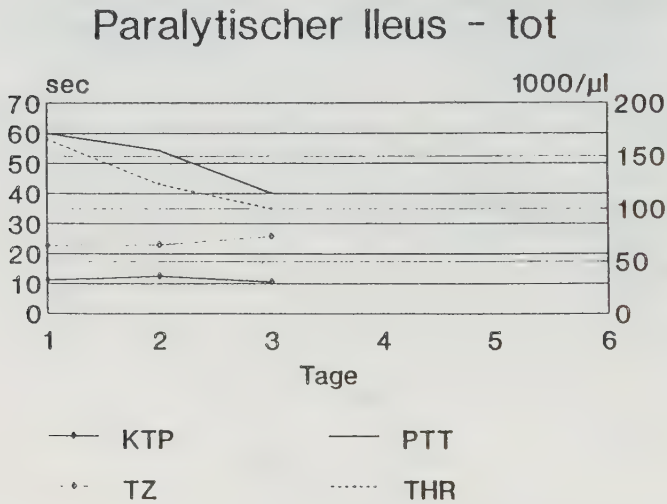


Die Verlaufsuntersuchung erstreckt sich über einen Zeitraum von sechs Tagen.

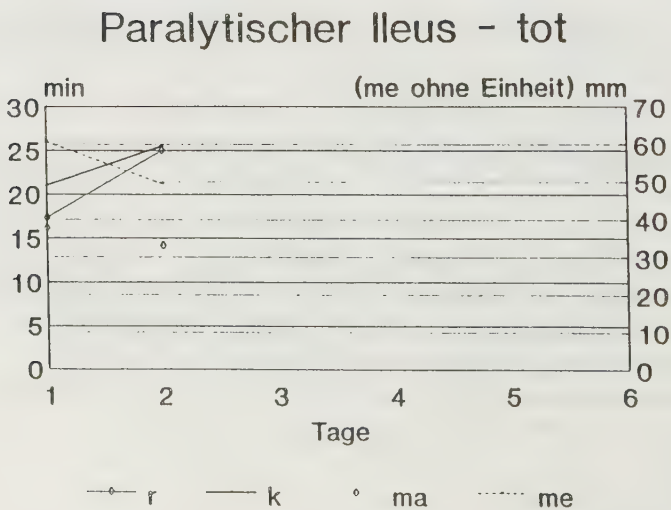
Am ersten Tag ist, wie bereits erwähnt, die partielle Thromboplastinzeit verlängert, während die Kalziumthromboplastinzeit am zweiten und dritten Tag verlängerte Gerinnungszeiten aufweist. Das TEG zeigt, außer am ersten Untersuchungstag, keine abnormen Ergebnisse auf. Die FSP-Konzentrationen liegen während des gesamten Zeitraums im physiologischen Bereich.

Tab. 47, 48 und 49: Verlaufsuntersuchung (ad exitum gekommen)

Tab. 47: Globaltests und Thrombozytenzählung

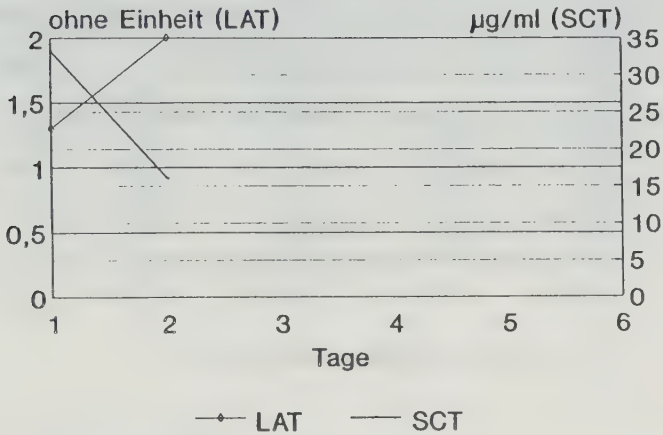


Tab. 48: Thrombelastogramm



Tab. 49: Fibrinogen- und Fibrinospaltprodukte

Paralytischer Ileus - tot



Die Verlaufsuntersuchung umfaßt einen Untersuchungszeitraum von zwei oder drei Tagen.

Die Kalziumthromboplastinzeit ist am ersten und zweiten Untersuchungstag und die Thrombinzeit während des gesamten Untersuchungszeitraums verlängert. Die Thrombozytenzahl sinkt am dritten und letzten Tag der Untersuchung auf 100.000

Thrombozyten/µl ab. Die r- und k-Zeit des TEG sind am zweiten Tag stärker verlängert als am ersten Tag der Untersuchung. Die maximale Amplitude ma und der maximale Schermodul me sind am zweiten Tag verschmälert und liegen im pathologischen Bereich. Sowohl mit dem SCT als auch mit dem Latex-Test lassen sich erhöhte FSP-Konzentrationen an beiden Untersuchungstagen nachweisen.

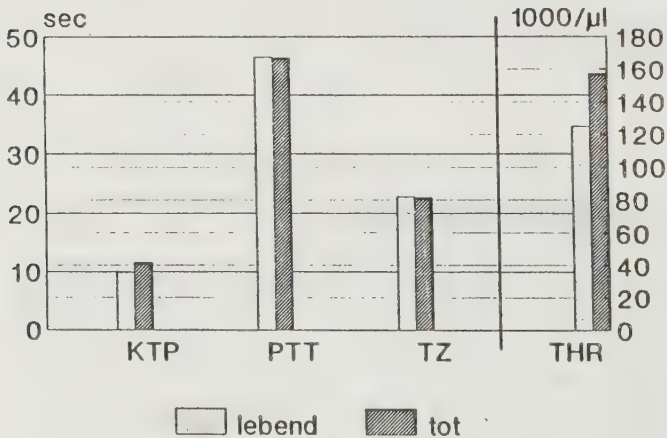
2.8. Thrombembolische Kolik

Die Gruppe der thrombembolischen Koliker besteht aus fünf Pferden. Das Allgemeinbefinden ist bei zwei Pferden geringgradig und bei drei Pferden mittelgradig gestört. Vier Koliker werden konservativ und ein Koliker chirurgisch behandelt. Drei Patienten kommen ad exitum und zwei überleben die Erkrankung.

Tab. 50, 51 und 52: Aufnahmeuntersuchung (konservativ)

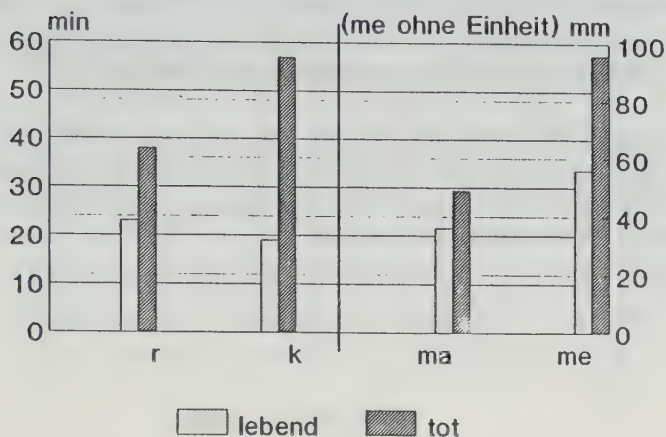
Tab. 50: Globaltests und Thrombozytenzählung

Thrombembolische Kolik (kons.)



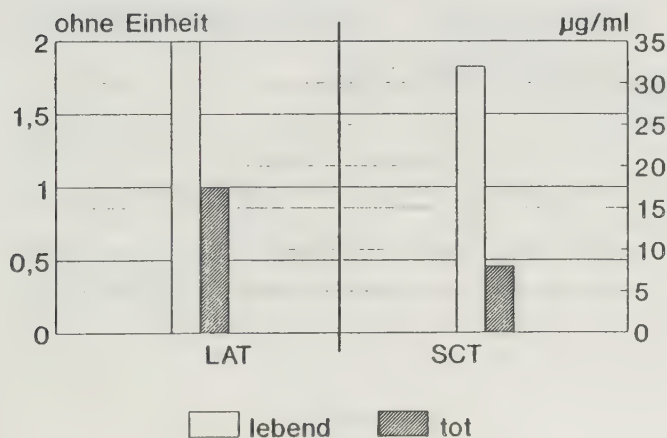
Tab. 51: Thrombelastogramm

Thrombembolische Kolik (kons.)



Tab. 52: Fibrinogen- und Fibrinospaltprodukte

Thrombembolische Kolik (kons.)



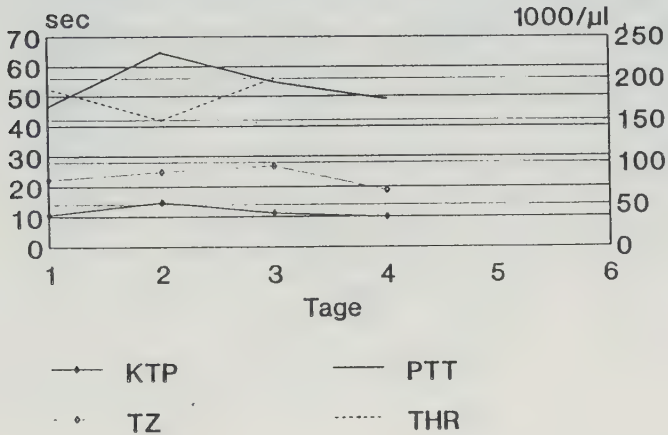
In der Gruppe der überlebenden Pferde ist die Thrombinzeit der einzige Globaltest, dessen Gerinnungszeit verlängert ist. Das TEG schreibt eine verlängerte r- und k-Zeit. Beide Tests zum Nachweis der FSP zeigen stark erhöhte Serumkonzentrationen an.

Bei den ad exitum gekommenen Pferden ist der Quick-Wert auf unter 70 % der Aktivität abgesunken. Die Thrombinzeit ist verlängert. Die r- und k-Zeit sind erheblich verlängert. Der Latex-Test gibt erhöhte FSP-Konzentrationen an.

Tab. 53, 54 und 55: Verlaufsuntersuchung (überlebend)

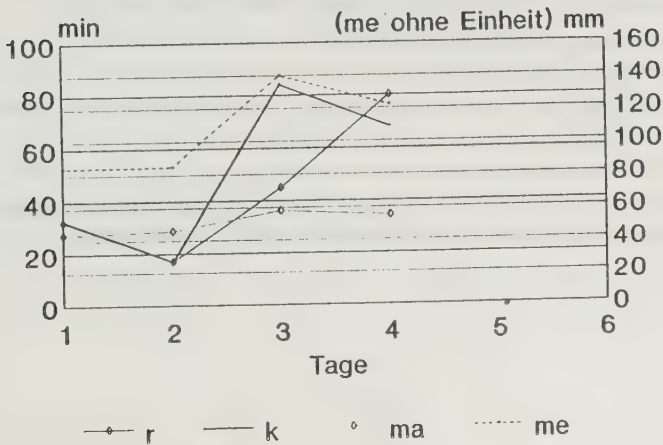
Tab. 53: Globaltests und Thrombozytenzählung

Thrombemb. Kolik - überlebend



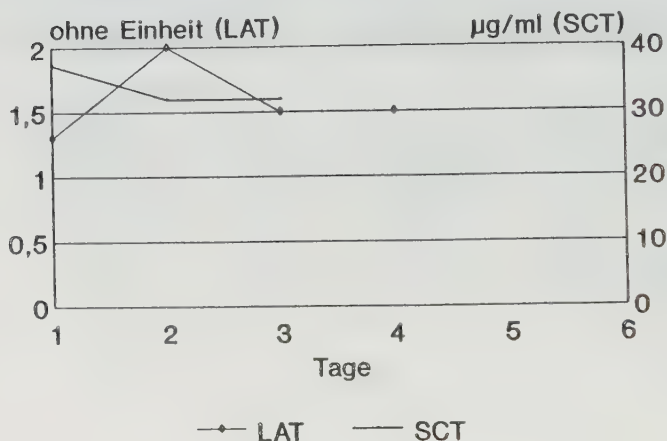
Tab. 54: Thrombelastogramm

Thrombemb. Kolik - überlebend



Tab. 55: Fibrinogen- und Fibrinospaltprodukte

Thrombemb. Kolik - überlebend

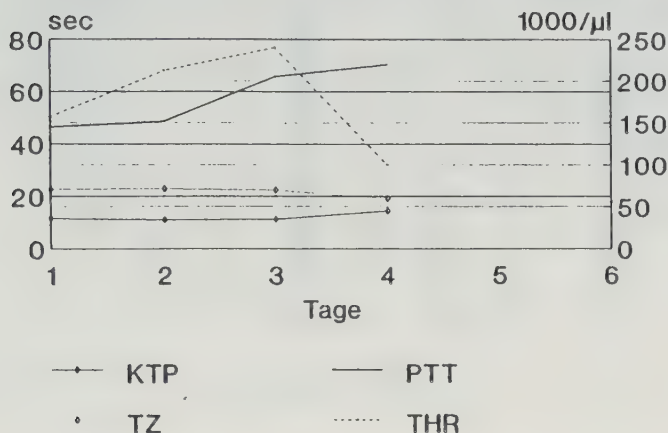


Der Untersuchungszeitraum erstreckt sich über vier Tage. Alle drei Globaltests weisen am zweiten Untersuchungstag Gerinnungszeitverlängerungen auf. Die Kalziumthromboplastinzeit und die partielle Thromboplastinzeit kehren am dritten Tag in den physiologischen Bereich zurück, während die Thrombinzeit auch an diesem Tag verlängert ist. Die r- und die k-Zeit verlängern sich besonders am dritten und vierten Tag. Die FSP-Konzentrationen sind während des gesamten Untersuchungsintervalles gleichmäßig erhöht.

Tab. 56, 57 und 58: Verlaufsuntersuchung (ad exitum gekommen)

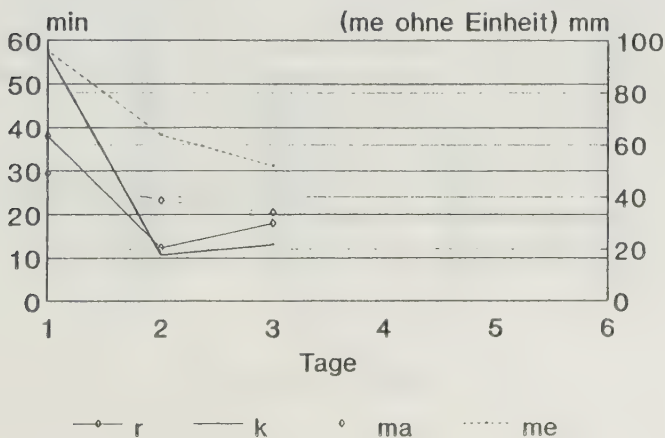
Tab. 56: Globaltests und Thrombozytenzählung

Thrombembolische Kolik - tot



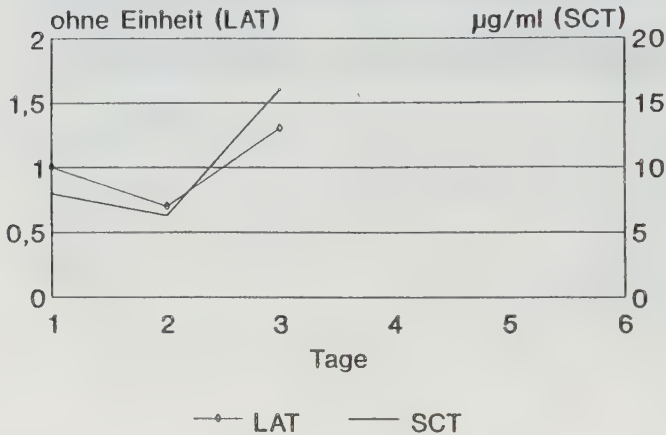
Tab. 57: Thrombelastogramm

Thrombembolische Kolik - tot



Tab. 58: Fibrinogen- und Fibrinspaltprodukte

Thrombembolische Kolik - tot

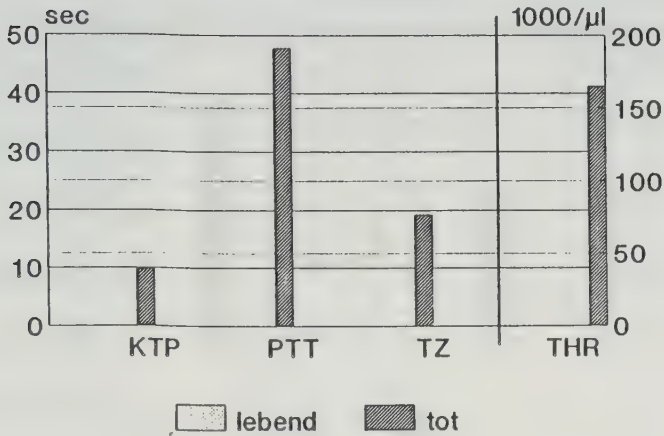


Der Quick-Wert erreicht am zweiten und dritten Tag Normalwerte, um am vierten und letzten Tag der Messung auf ca. 30 % der Aktivität abzusinken. Die partielle Thromboplastinzeit ist am dritten und vierten Tag stark verlängert. Die Thrombinzeit ist vom ersten bis zum dritten Tag verlängert. Die Thrombozytenzahl fällt am vierten Untersuchungstag auf $100.000/\mu\text{l}$ ab. Die r- und k-Zeiten sind am ersten und dritten Tag verlängert, während ma und me am dritten Untersuchungstag verschmälert sind. Am ersten Untersuchungstag zeigt der Latex-Test und am dritten Tag zeigen der SCT und Latex-Test erhöhte FSP-Konzentrationen an.

Tab. 59, 60 und 61: Aufnahmeuntersuchung (chirurgisch)

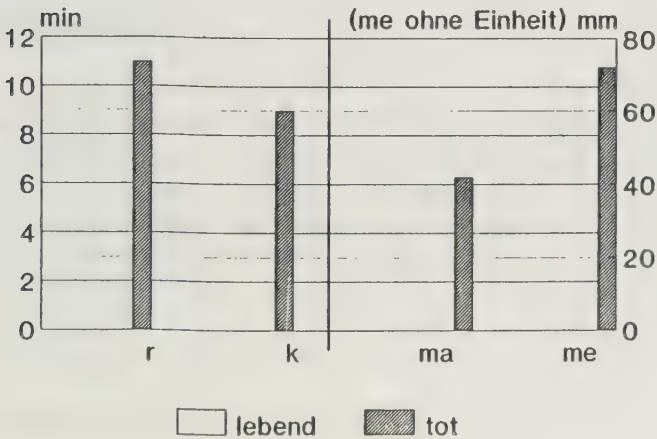
Tab. 59: Globaltests und Thrombozytenzählung

Thrombembolische Kolik (chir.)



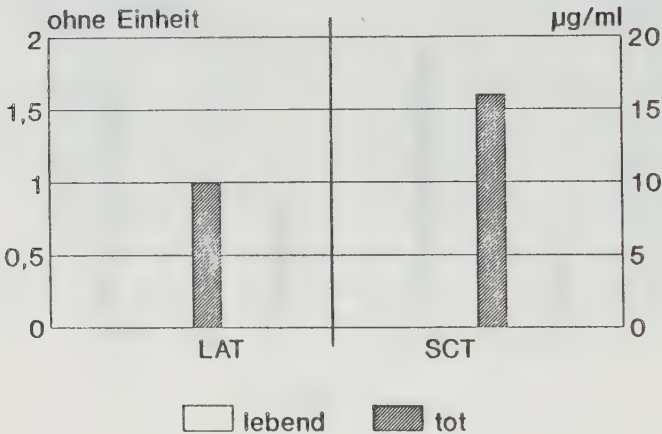
Tab. 60: Thrombelastogramm

Thrombembolische Kolik (chir.)



Tab. 61: Fibrinogen- und Fibrinospaltprodukte

Thrombembolische Kolik (chir.)



Die Testergebnisse beziehen sich auf ein einziges Pferd, das an den Folgen der Kolik verendet. Nur die k-Zeit des TEG ist geringfügig verlängert. Alle übrigen Werte liegen im Normalbereich. Der SCT und der Latex-Test ergeben sowohl für die frühen als auch für die späten Spaltprodukte erhöhte FSP-Konzentrationen.

2.9. Gerinnungsanalytische Ergebnisse der Aufnahme-
untersuchung

Thrombozytenzahl

	THR (1.000/ μ l)	s	n
Spastische Kolik kons. überlebend	157	+/- 42	9
Ileumobstipation chir. überlebend	160		3
Caecumobstipation kons. überlebend	172	+/- 46	9
Kolonobstipation kons. überlebend	151	+/- 30	29
Kolonobstipation kons. verendet	140		3
Kolonobstipation chir. überlebend	170		2
Kolonobstipation chir. verendet	120		4
mech. Dünndarmileus chir. überlebend	177		3
mech. Dünndarmileus chir. verendet	153	+/- 54	9
mech. Dickdarmileus chir. überlebend	120		4
mech. Dickdarmileus chir. verendet	146	+/- 55	12
paralytischer Ileus kons. überlebend	235	+/- 124	5
paralytischer Ileus kons. verendet	147		3
thrombembolische Kolik kons. überlebend	125		2
thrombembolische Kolik kons. verendet	157		2
thrombembolische Kolik chir. verendet	165		1

Kalziumthromboplastinzeit

	KTP (sec)	s	n
Spastische Kolik kons. überlebend	10,9	+/- 1,3	9
Ileumobstipation chir. überlebend	10,6		3
Caecumobstipation kons. überlebend	11,0	+/- 1,0	9
Kolonobstipation kons. überlebend	11,1	+/- 1,4	29
Kolonobstipation kons. verendet	11,0		3
Kolonobstipation chir. überlebend	10,5		2
Kolonobstipation chir. verendet	11,3		4
mech. Dünndarmileus chir. überlebend	10,3		3
mech. Dünndarmileus chir. verendet	12,2	+/- 2,0	9
mech. Dickdarmileus chir. überlebend	9,6		4
mech. Dickdarmileus chir. verendet	11,9	+/- 2,5	12
paralytischer Ileus kons. überlebend	10,8	+/- 0,5	5
paralytischer Ileus kons. verendet	11,4		3
thrombembolische Kolik kons. überlebend	9,8		2
thrombembolische Kolik kons. verendet	11,5		2
thrombembolische Kolik chir. verendet	9,8		1

Partielle Thromboplastinzeit

	PTT (sec)	s	n
Spastische Kolik kons. überlebend	44,1	+/- 9,0	9
Ileumobstipation chir. überlebend	43,1		3
Caecumobstipation kons. überlebend	44,2	+/- 8,6	9
Kolonobstipation kons. überlebend	46,7	+/- 11,1	29
Kolonobstipation kons. verendet	42,8		3
Kolonobstipation chir. überlebend	45,7		2
Kolonobstipation chir. verendet	45,2		4
mech. Dünndarmileus chir. überlebend	34,6		3
mech. Dünndarmileus chir. verendet	64,9	+/- 32,7	9
mech. Dickdarmileus chir. überlebend	37,0		4
mech. Dickdarmileus chir. verendet	57,8	+/- 36,4	12
paralytischer Ileus kons. überlebend	66,0	+/- 33,2	5
paralytischer Ileus kons. verendet	60,3		3
thrombembolische Kolik kons. überlebend	46,5		2
thrombembolische Kolik kons. verendet	46,4		2
thrombembolische Kolik chir. verendet	47,9		1

Thrombinzeit

	TZ (sec)	s	n
Spastische Kolik kons. überlebend	18,3	+/- 1,3	9
Ileumobstipation chir. überlebend	18,5		3
Caecumobstipation kons. überlebend	20,0	+/- 4,8	9
Kolonobstipation kons. überlebend	20,4	+/- 3,6	29
Kolonobstipation kons. verendet	21,4		3
Kolonobstipation chir. überlebend	23,6		2
Kolonobstipation chir. verendet	15,5		4
mech. Dünndarmileus chir. überlebend	19,8		3
mech. Dünndarmileus chir. verendet	23,0	+/- 4,2	9
mech. Dickdarmileus chir. überlebend	18,5		4
mech. Dickdarmileus chir. verendet	19,4	+/- 1,5	12
paralytischer Ileus kons. überlebend	20,3	+/- 2,4	5
paralytischer Ileus kons. verendet	22,3		3
thrombembolische Kolik kons. überlebend	22,8		2
thrombembolische Kolik kons. verendet	22,6		2
thrombembolische Kolik chir. verendet	19,2		1

Reaktionszeit r des TEG

	r (min)	s	n
Spastische Kolik kons. überlebend	23,2	+/- 13,3	9
Ileumobstipation chir. überlebend	23,7		3
Caecumobstipation kons. überlebend	21,3	+/- 8,7	9
Kolonobstipation kons. überlebend	21,1	+/- 11,5	29
Kolonobstipation kons. verendet	38,0		3
Kolonobstipation chir. überlebend	14,0		2
Kolonobstipation chir. verendet	26,0		4
mech. Dünndarmileus chir. überlebend	14,7		3
mech. Dünndarmileus chir. verendet	20,9	+/- 12,3	9
mech. Dickdarmileus chir. überlebend	14,0		4
mech. Dickdarmileus chir. verendet	22,5	+/- 15,8	12
paralytischer Ileus kons. überlebend	17,0	+/- 6,2	5
paralytischer Ileus kons. verendet	20,5		3
thrombembolische Kolik kons. überlebend	23,0		2
thrombembolische Kolik kons. verendet	38,0		2
thrombembolische Kolik chir. verendet	11,0		1

Gerinnselbildungszeit k des TEG

	k (min)	s	n
Spastische Kolik kons. überlebend	23,0	+/- 20,7	9
Ileumobstipation chir. überlebend	42,3		3
Caecumobstipation kons. überlebend	32,3	+/- 21,5	9
Kolonobstipation kons. überlebend	31,0	+/- 23,3	29
Kolonobstipation kons. verendet	46,7		3
Kolonobstipation chir. überlebend	10,0		2
Kolonobstipation chir. verendet	15,0		4
mech. Dünndarmileus chir. überlebend	16,0		3
mech. Dünndarmileus chir. verendet	32,3	+/- 32,7	9
mech. Dickdarmileus chir. überlebend	23,0		4
mech. Dickdarmileus chir. verendet	40,5	+/- 27,2	12
paralytischer Ileus kons. überlebend	26,0	+/- 21,4	5
paralytischer Ileus kons. verendet	25,5		3
thrombembolische Kolik kons. überlebend	19,0		2
thrombembolische Kolik kons. verendet	57,0		2
thrombembolische Kolik chir. verendet	9,0		1

Maximale Amplitude ma des TEG

	ma (mm)	s	n
Spastische Kolik kons. überlebend	39,7	+/- 8,9	9
Ileumobstipation chir. überlebend	42,3		3
Caecumobstipation kons. überlebend	38,7	+/- 9,8	9
Kolonobstipation kons. überlebend	38,3	+/- 10,2	29
Kolonobstipation kons. verendet	29,3		3
Kolonobstipation chir. überlebend	56,0		2
Kolonobstipation chir. verendet	36,0		4
mech. Dünndarmileus chir. überlebend	42,7		3
mech. Dünndarmileus chir. verendet	41,9	+/- 24,6	9
mech. Dickdarmileus chir. überlebend	47,0		4
mech. Dickdarmileus chir. verendet	36,2	+/- 11,2	12
paralytischer Ileus kons. überlebend	26,0	+/- 6,9	5
paralytischer Ileus kons. verendet	39,0		3
thrombembolische Kolik kons. überlebend	36,0		2
thrombembolische Kolik kons. verendet	49,0		2
thrombembolische Kolik chir. verendet	42,0		1

Maximaler Schermodul me des TEG

	me (ohne Einheit)	s	n
Spastische Kolik kons. überlebend	69,0	+/- 26,7	9
Ileumobstipation chir. überlebend	76,0		3
Caecumobstipation kons. überlebend	66,3	+/- 25,2	9
Kolonobstipation kons. überlebend	65,7	+/- 27,0	29
Kolonobstipation kons. verendet	43,0		3
Kolonobstipation chir. überlebend	127,5		2
Kolonobstipation chir. verendet	56,0		4
mech. Dünndarmileus chir. überlebend	80,3		3
mech. Dünndarmileus chir. verendet	107,0	+/- 97,9	9
mech. Dickdarmileus chir. überlebend	89,0		4
mech. Dickdarmileus chir. verendet	61,7	+/- 30,6	12
paralytischer Ileus kons. überlebend	37,0	+/- 15,6	5
paralytischer Ileus kons. verendet	64,0		3
thrombembolische Kolik kons. überlebend	56,0		2
thrombembolische Kolik kons. verendet	96,3		2
thrombembolische Kolik chir. verendet	72,0		1

Staphylokokken-Clumping-Test

	SCT (µg/ml)	s	n
Spastische Kolik kons. überlebend	15,2	+/- 10,7	9
Ileumobstipation chir. überlebend	16,0		3
Caecumobstipation kons. überlebend	21,3	+/- 9,2	9
Kolonobstipation kons. überlebend	12,7	+/- 9,8	29
Kolonobstipation kons. verendet	16,5		3
Kolonobstipation chir. überlebend	4,0		2
Kolonobstipation chir. verendet	16,0		4
mech. Dünndarmileus chir. überlebend	37,3		3
mech. Dünndarmileus chir. verendet	10,0	+/- 8,5	9
mech. Dickdarmileus chir. überlebend	4,0		4
mech. Dickdarmileus chir. verendet	14,0	+/- 13,1	12
paralytischer Ileus kons. überlebend	4,0	+/- 3,2	5
paralytischer Ileus kons. verendet	48,0		3
thrombembolische Kolik kons. überlebend	32,0		2
thrombembolische Kolik kons. verendet	8,0		2
thrombembolische Kolik chir. verendet	16,0		1

Latex-Test (Thrombo-Wellcotest)

	Latex	s	n
Spastische Kolik kons. überlebend	0,6	+/- 0,5	9
Ileumobstipation chir. überlebend	1,0		3
Caecumobstipation kons. überlebend	0,6	+/- 0,5	9
Kolonobstipation kons. überlebend	0,6	+/- 0,6	29
Kolonobstipation kons. verendet	0,3		3
Kolonobstipation chir. überlebend	0,0		2
Kolonobstipation chir. verendet	1,0		4
mech. Dünndarmileus chir. überlebend	0,7		3
mech. Dünndarmileus chir. verendet	0,3	+/- 0,5	9
mech. Dickdarmileus chir. überlebend	0,0		4
mech. Dickdarmileus chir. verendet	0,4	+/- 0,5	12
paralytischer Ileus kons. überlebend	0,0	+/- 0,0	5
paralytischer Ileus kons. verendet	1,5		3
thrombembolische Kolik kons. überlebend	2,0		2
thrombembolische Kolik kons. verendet	1,0		2
thrombembolische Kolik chir. verendet	1,0		1

VI. Diskussion

1. Referenzbereiche für gesunde Pferde

Hallmann (1980) sowie Barthels und Poliwoda (1987) weisen darauf hin, daß es für jedes Labor unbedingt erforderlich ist, eigene Referenzbereiche zu ermitteln, denn die Vergleichbarkeit der Normalwerte verschiedener Untersucher ist gerade bei den Gerinnungsanalysen problematisch. Dabei spielt die Arbeitsweise, die Methodik und die Wahl der verwendeten Reagenzien eine entscheidende Rolle. Nicht zuletzt hat das verfügbare Patientengut eine große Bedeutung, denn Rasse, Alter, Geschlecht und Krankheitszustand können die Testergebnisse erheblich beeinflussen. Gentry (1978) bestimmte die Kalziumthromboplastinzeit nach Quick bei sechs gesunden Pferden mit drei verschiedenen im Handel erhältlichen Reagenzienkombinationen. Weiterhin ermittelte er die partielle Thromboplastinzeit nach unterschiedlichen Inkubationszeiten. Die Mittelwerte der Gerinnungszeiten weichen erheblich voneinander ab.

Tabelle 7: Arithmetische Mittelwerte der Kalziumthromboplastinzeit Gentry (1978).

<u>Verwendetes Thromboplastin</u>	<u>Kalziumthromboplastinzeit</u>
Hyland Thromboplastin	10,0 s +/- 1,2 s
Fibroplastin	11,3 s +/- 1,8 s
Bacto-Thromboplastin	11,2 s +/- 0,9 s

Tabelle 8: Arithmetische Mittelwerte der partiellen Thromboplastinzeit (Gentry 1978)

<u>Inkubationszeit</u>	<u>partielle Thromboplastinzeit</u>
1 Minute	49,3 s +/- 8,3 s
2 Minuten	44,2 s +/- 7,0 s

Die Ergebnisse von Gentry (1978) verdeutlichen, wie stark die Tests von Reagenzienwahl, Arbeitsweise und Methodik abhängig sind.

Im Rahmen dieser Arbeit sollen anhand der eigenen Referenzbereiche die für das Labor bereits bestehenden Normalbereiche überprüft und mit Literaturangaben verglichen werden.

Tabelle 9: Vergleich der eigenen Ergebnisse für gesunde Tiere mit Literaturangaben

Die Thrombozytenzahl

Kraft und Dürr (1981)	100.000 - 300.000/ μ l
Eikmeier (1982)	100.000 - 300.000/ μ l
Grabner (1983) nicht veröffentlicht	
(42 WB-Pferde) laboreigener Wert	180.000 +/- 97.000/ μ l
Dodds (1975)	170.600 +/- 46.800/ μ l
White et al. (1975)	78.000 - 175.000/ μ l
Morris und Beech (1983)	100.000 - 400.000/ μ l
Gerhards (1982) (50 Pferde)	90.000 - 220.000/ μ l
Johnstone u. Crane (1986)	100.000 - 350.000/ μ l
eigener Wert:	184.500 +/- 72.000/ μ l

Die Kalziumthromboplastinzeit (KTP)

Kraft und Dürr (1981)	8 - 14 Sekunden
Eikmeier (1982)	8 - 14 Sekunden
Grabner (1983) 42 WB-Pferde	9,7 +/- 1,2 Sekunden
nicht veröffentlicht	
Gerhards (1982) 50 Pferde	70 - 120 % Aktivität
Johnstone u. Crane (1986)	75 - 125 % Aktivität
Gentry et al. (1978) 6 Pferde	
- Hyland Thromboplastin	10,0 +/- 1,2 Sekunden
- Fibroplastin	11,3 +/- 1,8 Sekunden
- Bacto-Thromboplastin	11,2 +/- 0,9 Sekunden
Morris u. Beech (1983)	9,5 - 13,5 Sekunden
eigener Wert:	10,3 +/- 1,5 Sekunden

Die partielle Thromboplastinzeit (pTT)

Kraft und Dürr (1981)	30	-	65 Sekunden
Eikmeier (1982)	30	-	65 Sekunden
Grabner (1983) 42 WB-Pferde unveröffentlicht	49,5	+/-	6,6 Sekunden
Gerhards (1982) 50 Pferde	40	-	50 Sekunden
Johnstone u. Crane	75 %	-	125 % Aktivität
Dodds (1975) 9 Pferde	56,5	+/-	6,8 Sekunden
Gentry et al. (1978) 6 Pferde			
Inkubationszeit eine Minute	49,3	+/-	8,3 Sekunden
Inkubationszeit zwei Minuten	44,2	+/-	7,0 Sekunden
Morris u. Beech (1983)	39	-	64 Sekunden
eigener Wert:	35,3	+/-	8,6 Sekunden

Die Thrombinzeit TZ

Kraft und Dürr (1981)	7	-	12 Sekunden
Johnstone u. Crane (1986)	75 %	-	125 % Aktivität
Dodds (1975) 9 Pferde	9,7	+/-	0,9 Sekunden
Gerhards (1982) 50 Pferde	22	-	33 Sekunden
Grabner (1983) 42 WB-Pferde unveröffentlicht	19,7	+/-	3,2 Sekunden
Hiller (1984) 33 Pferde	17	-	22 Sekunden
eigener Wert (20 Pferde)	18,4	+/-	2,8 Sekunden

Die Reaktionszeit r

Kraft und Dürr (1981)	6	-	15 min (Zitratblut)
Kerschke (1971) 67 Pferde	11,1	+/-	4,9 min (Zitratblut)
eigener Wert (22 Pferde)	12	+/-	6,6 min (Zitratblut)

Die Gerinnselbildungszeit k

Kraft und Dürr (1981)	2.5 - 8 min (Zitratblut)
Kerschke (1971) 67 Pferde	5,1 +/- 2,7 min (Zitratblut)
eigener Wert (22 Pferde)	7 +/- 2,7 min (Zitratblut)

Die maximale Amplitude ma

Kraft und Dürr (1981)	35 - 65 mm (Zitratblut)
Kerschke (1971) 67 Pferde	48,6 +/- 19,6 mm (Zitratblut)
eigener Wert:	43 +/- 16,6 mm (Zitratblut)

Der maximale Schermodul me

Kraft und Dürr (1981) errechneter	
Wert aus ma	54 - 188
Kerschke (1971) 67 Pferde	41 - 215
eigener Wert (22 Pferde)	36 - 151

Der Staphylokokken-Clumping-Test SCT

Hiller (1984)	5 - 15 µg/ml (x = 10,4 µg/ml)
eigener Wert (20 Pferde)	< 15 µg/ml (x = 10,7 µg/ml)

Der Latex-Test

Johnstone u. Crane (1986)	< 20 µg/ml
Morris u. Beech (1983)	< 10 µg/ml
Hiller (1984) 25 Pferde	< 10 µg/ml
eigener Wert (20 Pferde)	< 10 µg/ml

Aus der Tabelle 9 ist ersichtlich, daß die eigenen Referenzbereiche mit den Literaturangaben trotz einiger Diskrepanzen weitgehend übereinstimmen. Die bestehenden Normalbereiche des Labors der I. Medizinischen Tierklinik der LMU München werden durch die eigenen Untersuchungen bestätigt. Somit werden als Normalbereiche die von Kraft und Dürr (1981) sowie von Hiller (1984) angegebenen Werte definiert. Für die Thrombinzeit muß allerdings der Normalbereich korrigiert werden. Sowohl die Untersuchungen von Grabner (1983) an 42 Warmblutpferden, als auch von Hiller (1984) an 33 Pferden, sowie die eigenen Untersuchungen an 20 Pferden im gleichen Labor unter gleichen Bedingungen führen zu einem Normalbereich von 17 - 22 Sekunden.

Die Kalziumthromboplastinzeit nach Quick wird von den einem Teil der Autoren in Sekunden und von anderen Untersuchern in %-Aktivität angegeben. Um die Vergleichbarkeit mit anderen Arbeiten zu gewährleisten, wird auf die Bezugskurve zur Ermittlung des Quickwertes auf Seite ⁴⁸ hingewiesen.

2. Die Ergebnisse der Gerinnungsanalyse bei kolikkranken Pferden

2.1. Spastische Kolik

Bei der Aufnahmeuntersuchung und während der Verlaufskontrolle der an spastischer Kolik erkrankten Pferde läßt sich nur eine geringfügige Gerinnungsstörung nachweisen. Geringfügig deshalb, da sowohl die Thrombozytenzahlen als auch sämtliche Globaltests während des gesamten Untersuchungszeitraumes niemals den Normalbereich verlassen. Jedoch weist die r- und k-Zeitverlängerung auf eine geringgradige Hypokoagulabilität hin (Kraft u. Dürr, 1981), die auch während der Verlaufsuntersuchung bestehen bleibt. Die Hypokoagulabilität wird weiterhin bestätigt durch die reduzierte Thrombusfestigkeit, die durch erniedrigte Werte für ma und me am zweiten und dritten Tag der Messung Ausdruck findet. Erhöhte Werte des SCT am ersten Tag sowie erhöhte Werte des Latex-Tests am zweiten und dritten Tag der Messung weisen auf das gleichzeitige Vorliegen einer geringgradigen Hyperfibrinolyse hin.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß sich gerinnungsanalytisch die Gruppe der spastischen Koliker durch eine geringgradige und langanhaltende Hypokoagulabilität und eine geringgradige Hyperfibrinolyse auszeichnet.

2.2. Ileumobstipation

Die Ergebnisse der Globaltests sowie die Thrombozytenzahlen liegen im physiologischen Bereich. Die pathologischen Werte der Reaktionszeit r und der Gerinnselformierungszeit k weisen jedoch eine Hypokoagulabilität nach. Da es sich bei der Ileumobstipation um ein akutes Krankheitsbild handelt, ist es bei der Aufnahmeuntersuchung zwar schon zu einer Stimulation des Gerinnungspotentials gekommen, doch eine nachweisbare Verbrauchskoagulopathie hat sich bis zu dem Zeitpunkt der Klinikeinweisung noch nicht entwickeln können. Im Gegensatz dazu

ist die Fibrinolyse bereits bei Einlieferung der Patienten voll im Gange, denn die Serumkonzentrationen sowohl der frühen FSP (X und Y) als auch der späten FSP (D und E) sind deutlich erhöht.

So ist die Gruppe der Ileumobstipationen bei der Aufnahmeuntersuchung durch eine geringgradige Hypokoagulabilität und eine ausgeprägte Hyperfibrinolyse gekennzeichnet.

2.3. Caecumobstipation

Die über den gesamten Untersuchungszeitraum andauernde Verlängerung der Reaktionszeit r und der Gerinnselbildungszeit k zeigt eine über mehrere Tage bestehende geringgradige Hypokoagulabilität an, die am dritten Tag nach Einlieferung ihr Maximum erreicht, da die maximale Amplitude ma an diesem Tag verschmälert ist. Die Hypokoagulabilität ist jedoch nur schwach ausgeprägt, denn weder die Globaltests noch die Thrombozytenzahlen fallen unter die physiologischen Grenzen ab. Die erhöhten Werte des SCT am ersten Tag und die erhöhten Werte des Latex-Tests am dritten und vierten Tag zeigen eine Hyperfibrinolyse an.

Die Caecumobstipation stellt zwar einen über Tage bestehenden Stimulus der Hämostase dar, jedoch ist der Stimulus offensichtlich zu schwach, um eine Verbrauchskoagulopathie auszulösen. Lediglich die über den gesamten Untersuchungszeitraum erhöhten r- und k-Zeiten deuten auf eine schwache Gerinnungsstörung hin. Bei dieser Patientengruppe ist gerinnungsanalytisch eine geringgradige und über Tage andauernde Hypokoagulabilität und eine schwache Hyperfibrinolyse nachweisbar.

2.4. Kolonobstipation

2.4.1. Kolonobstipation chirurgisch behandelt

Die Blutgerinnungsanalyse der überlebenden Pferde ergibt außer einer Thrombinzeitverlängerung und einer leichten k-Zeitverlängerung keine abnormen Werte. Das Hämostasesystem dieser Pferde ist nicht nennenswert beeinträchtigt.

Ganz anders verhält sich das Blutgerinnungssystem der Pferde, die an den Folgen der Kolik verenden. Die Thrombozytenzahlen und die Globaltests liegen zwar im Normalbereich, jedoch erreicht der Quick-Wert mit einer Gerinnungszeit von 11.3 Sekunden nur 70 % der Aktivität. Das deutet auf eine Gerinnungsstörung im exogenen Gerinnungssystem hin. Die Ergebnisse des TEG bestätigen den Verdacht auf eine Hypokoagulabilität. Die Reaktionszeit r und die Gerinnselbildungszeit k sind verlängert. Die verschmälerte maximale Amplitude ma und der verringerte maximale Schermodul me weisen auf eine reduzierte Thrombusfestigkeit hin. Die auffallende Verkürzung der Thrombinzeit kann jedoch zu diagnostischen Aussagen nicht herangezogen werden, da die Ursachen einer Thrombinzeitverkürzung noch nicht ausreichend geklärt sind (Barthels und Poliwoda, 1987). Eine bereits ausgeprägte Hyperfibrinolyse kann durch die erhöhten FSP-Konzentrationen des SCT und Latex-Tests nachgewiesen werden.

Abschließend kann festgestellt werden, daß die chirurgisch behandelten Pferde, die eine Kolonobstipation überleben, bei der Aufnahmeuntersuchung eine kaum veränderte Hämostase aufweisen. Davon unterscheiden sich die ad exitum gekommenen Pferde durch die Ausbildung einer ausgeprägten Hypokoagulabilität mit Hyperfibrinolyse.

2.4.2. Kolonobstipation konservativ behandelt

Bei den überlebenden Pferden ist während des gesamten Untersuchungszeitraums nur eine Reaktionszeit- und Gerinnselbildungszeitverlängerung nachweisbar. Alle übrigen Testergebnisse liegen im Normalbereich. So läßt sich für die

überlebenden Koliker dieser Gruppe nur eine geringgradige Hypokoagulabilität nachweisen, die für die Patienten ohne große Bedeutung ist.

Dagegen ist die Hämostase der ad exitum gekommenen Patienten wesentlich stärker beeinträchtigt. Der Quick-Wert fällt bereits am ersten Untersuchungstag unter die Aktivität von 70 % ab. Auch im restlichen Untersuchungszeitraum kann der Quick-Wert die 70%-Aktivitätsgrenze nicht überschreiten. Während des gesamten Untersuchungszeitraums ist die Reaktionszeit r und die Gerinnselbildungszeit k verlängert. Am ersten und zweiten Untersuchungstag ist die maximale Amplitude ma verschmälert. Ab dem zweiten Tag sind erhöhte Konzentrationen der Fibrinogen- und Fibrinospaltprodukte nachweisbar. Somit liegt bei den ad exitum gekommenen Pferden bereits am ersten Untersuchungstag eine Hypokoagulabilität vor, die sich am zweiten Tag zu einer Verbrauchskoagulopathie entwickelt. Weiterhin lassen sich ständig steigende FSP-Konzentrationen nachweisen. So entwickelt sich parallel zur Verbrauchskoagulopathie eine sich ständige steigernde Hyperfibrinolyse. Dagegen zeichnen sich die überlebenden Pferde durch eine nahezu ungestörte Blutgerinnung aus.

Bei dieser Kolikgruppe kommt damit der Gerinnungsdiagnostik außer einer diagnostischen auch eine prognostische Bedeutung zu.

2.5. Mechanischer Dünndarmileus

Bei den überlebenden Pferden ist anhand der Gerinnungstests außer einer beginnenden Hyperfibrinolyse keine Gerinnungsstörung nachweisbar.

Bei den ad exitum gekommenen Pferden sind die drei Globaltests verlängert. Die Kalziumthromboplastinzeit ist mit einem Wert von 12,2 Sekunden auf einen Quick-Wert von unter 50 % der Aktivität abgesunken. Die partielle Thromboplastinzeit hat mit 64,9 Sekunden die Grenze zum Pathologischen erreicht. Sowohl das exogene als auch das endogene Gerinnungssystem sind demnach deutlich beeinträchtigt. Im TEG lassen sich stark verlängerte

Reaktions- und Gerinnungsbildungszeiten erkennen. Bei Einlieferung dieser Patienten hat sich eine Verbrauchskoagulopathie bereits manifestiert. Das Fehlen einer zu erwartenden Hyperfibrinolyse läßt sich dadurch erklären, daß Pferde mit einem Dünndarmileus binnen Stunden in die Klinik eingewiesen werden (Wirth, 1986). Deshalb verstreicht bis zur Aufnahmeuntersuchung zu wenig Zeit, ehe das Fibrinolyse-System auf die Hämostasestörung reagieren kann.

Der Dünndarmileus ist die Kolikform des Pferdes mit dem dramatischsten Krankheitsgeschehen und den heftigsten Koliksymptomen. Durch die Darmverlagerung kommt es zur intestinalen Ischämie, wodurch die Permeabilitätsschranken der Schleimhaut zusammenbrechen (Purohit, 1982). So gelangen einerseits Endotoxine in die Blutbahn und andererseits gehen Flüssigkeit und Elektrolyte in die Bauchhöhle verloren. Die Endotoxämie und Dehydratation führen zum Kreislaufschock mit anschließender Gewebshypoxie und Azidose (Parry, 1986). Jetzt erfährt das Gerinnungssystem eine mehrgleisige Stimulation (Gerhards, 1983; Barthels und Poliwoda, 1987):

- Störung der Makrozirkulation
- Störung der Mikrozirkulation
- Endotoxineinschwemmung
- gestörte Klärfunktion des MPS
- Zerstörung von Endothelien und damit
 - Einschwemmung von Gewebethromboplastinen
 - Kontakt mit Fremdoberflächen (Kollagen)
 - Einschwemmung von partiellen Thromboplastinen
- Viskositätsänderung.

Durch diese multifaktorielle Stimulation der Hämostase läßt sich gerinnungsanalytisch die endogene von der exogenen Gerinnungsaktivierung nicht mehr unterscheiden (Mc Clure, 1982; Gerhards, 1983).

2.6. Mechanischer Dickdarmileus

Die überlebenden Pferde weisen bei Klinikeinweisung eine nahezu ungestörte Hämostase auf.

Bei den ad exitum gekommenen Pferden liegt eine vielseitige und massive Hämostasestörung vor. Die verlängerte KTP (11,9 Sekunden) entspricht einem Quick-Wert von 50 % der Aktivität. Somit ist durch einen Faktorenmangel des exogenen Gerinnungssystems die Hämostase bereits empfindlich gestört. Die PTT weist zwar noch keine ausgesprochene Verlängerung auf, doch erreicht sie fast die Grenze zum Pathologischen. Dies deutet auf eine beginnende Gerinnungsstörung auch des endogenen Gerinnungssystems hin. Die stark verlängerten r- und k-Zeiten des TEG, sowie die sehr schmale maximale Amplitude ma verdeutlichen, daß es sich bei dieser Patientengruppe offensichtlich nicht mehr nur um eine gewöhnliche Hypokoagulabilität handelt, vielmehr beginnt sich eine Verbrauchskoagulopathie auszubilden.

Die Serumkonzentration der frühen Fibrinogen- und Fibrinspaltprodukte, die mittels SCT nachgewiesen werden, hat mit 14 µg/ml einen hohen, aber noch im Normalbereich liegenden, Wert erreicht. Von einer Hyperfibrinolyse kann noch nicht die Rede sein, doch die Fibrinolyse hat bereits eine Stimulation erfahren.

Die überlebenden Pferde zeigen bei Klinikaufnahme ein nahezu ungestörtes Hämostasesystem. Die Pferde, die an den Folgen der Kolik ad exitum kommen, haben bereits bei Klinikeinweisung eine Verbrauchskoagulopathie ausgebildet, während die Fibrinolyseaktivität erst gering gesteigert ist.

2.7. Paralytischer Ileus

Die Ergebnisse zeigen, daß bei den überlebenden Pferden bereits am Tag der Einweisung eine starke Hypokoagulabilität ausgebildet ist. Die verlängerte PTT deutet auf eine Gerinnungsstörung des endogenen Hämostasesystems hin. Die verlängerten r- und k-Zeiten bestätigen eine Hypokoagulabilität. Die verschmälerte maximale Amplitude ma ist der Indikator für eine reduzierte Thrombusfestigkeit. Diese ausgeprägte Hämostasestörung ist bereits am zweiten Tag des Klinikaufenthaltes wieder überwunden, denn außer einer Quick-Werterniedrigung am zweiten und dritten Tag liegen wieder alle Gerinnungstests im Normalbereich.

Bei den Pferden, die an den Folgen eines paralytischen Ileus verenden, läßt sich bereits bei Einlieferung in die Klinik eine ausgeprägte Verbrauchskoagulopathie feststellen. Der Quick-Wert ist auf weniger als 50 % der Aktivität abgesunken und zeigt einen Faktorenmangel des exogenen Systems an. Die bis an die Grenze zum Pathologischen verlängerte PTT deutet auf einen Faktorenmangel des endogenen Hämostasesystems hin. Die verlängerte Thrombinzeit läßt auf eine Fibrinpolymerisationsstörung schließen. Die verlängerten r- und k-Zeiten des TEG bestätigen schließlich das Vorliegen einer Verbrauchskoagulopathie. Die extrem erhöhten FSP-Konzentrationen sowohl der frühen Spaltprodukte X und Y als auch der späten Spaltprodukte D und E, sowie die verlängerte Thrombinzeit weisen eine starke Hyperfibrinolyse nach.

Die Verlaufsuntersuchung zeigt, daß Verbrauchskoagulopathie und Hyperfibrinolyse bis zum Exitus der Pferde bestehen bleiben.

2.8. Thrombembolische Kolik

2.8.1. Thrombembolische Kolik chirurgisch behandelt

Die Testergebnisse beziehen sich auf ein Pferd, das an den Folgen der Kolik ad exitum gekommen ist.

Die Hämostase dieses Patienten ist bei der Aufnahmeuntersuchung ungestört. Die erhöhten FSP-Konzentrationen lassen auf eine primäre Hyperfibrinolyse schließen. Barthels und Poliwoda (1987) weisen darauf hin, daß speziell bei thrombembolischen Erkrankungen mit erhöhten fibrinolytischen Aktivitäten zu rechnen ist.

2.8.2. Thrombembolische Kolik konservativ behandelt

Die Serumkonzentrationen der Fibrinogen- und Fibrinspaltprodukte sind über den gesamten Untersuchungszeitraum erhöht. Die permanent erhöhten FSP-Konzentrationen, sowie die über drei Tage bestehenbleibende Thrombinzeitverlängerung sprechen für eine primäre Hyperfibrinolyse. Am zweiten und dritten Untersuchungstag gesellt sich eine Verbrauchskoagulopathie hinzu.

Ähnliche Befunde bieten sich bei den ad exitum gekommenen Pferden. Auch hier besteht eine über Tage andauernde Thrombinzeitverlängerung. Der SCT läßt am dritten Untersuchungstag erhöhte FSP-Konzentrationen erkennen, während der Latex-Test am ersten und dritten Tag erhöhte Werte aufweist. Auch diese Pferde leiden bereits bei Klinikeinweisung an einer primären Hyperfibrinolyse. Am dritten und vierten Tag der Untersuchung bildet sich zusätzlich eine Verbrauchskoagulopathie aus.

Die Gerinnungsanalytik der thrombembolisch erkrankten Pferde kann mit den Laborergebnissen der anderen Koliker nur unter Vorbehalt verglichen werden, da nicht die Kolik die Ursache der Gerinnungsstörung ist, vielmehr liegen andere Pathomechanismen der Gerinnungsstörung zugrunde. Beispielsweise kommt eine parasitäre Endarteritis in Frage.

3. Beurteilung der durchgeführten Tests zur Eignung für die gerinnungsanalytische Diagnostik beim Kolikpferd

Zur Gerinnungsdiagnostik dürfen niemals nur Einzelergebnisse herangezogen werden, vielmehr muß der Gerinnungs- und Fibrinolysevorgang als Ganzes betrachtet werden. Trotzdem bestehen in der diagnostischen und prognostischen Aussagekraft der einzelnen Tests große Unterschiede, die herausgestellt werden sollen.

Wichtig ist es, darauf hinzuweisen, daß bis auf wenige Ausnahmen niemals Ergebnisse von Einzeltieren besprochen werden. Vielmehr handelt es sich um die arithmetischen Mittelwerte der Testergebnisse verschieden großer Kolikgruppen. Durch die Berechnung der Mittelwerte gehen Extremwerte mancher Einzeltiere der Auswertung verloren.

Die Thrombozytenzahl (THR)

In keiner der untersuchten Patientengruppen unterschreitet die Thrombozytenzahl den Normalbereich. Nur die ad exitum gekommenen Pferde, die an einer thrombembolischen Kolik oder einem paralytischen Ileus erkrankt waren, erreichen im Finalstadium den Grenzbereich von 100.000 Thrombozyten/ μ l. So führen bei dieser Untersuchung nur massive und über Tage bestehende Gerinnungsstörungen kurz vor Exitus zu einer geringgradigen Thrombozytopenie. Bei sehr rasch entstehenden Koagulopathien (mechanischer Dünn- und Dickdarmileus) kann im Gegensatz dazu keine Thrombozytopenie festgestellt werden. Deshalb sind bei der Auswertung der Ergebnisse die Thrombozytenzahlen von untergeordneter Bedeutung gegenüber den anderen Gerinnungstests. Der geringe Arbeitsaufwand der Thrombozytenzählung erlaubt es jedoch, den Test durchzuführen und die Ergebnisse als Orientierungshilfe mit einzubeziehen.

Ähnliche Befunde beschreibt Johnstone (1986). Er stellt fest, daß nur 23 % der untersuchten Koliker, die eine Gerinnungsstörung zeigen, eine Thrombozytopenie aufweisen. Die Thrombozytenzahl zeigt bei seinen Gerinnungsanalysen keinen signifikanten Unterschied zwischen überlebenden und ad exitum gekommenen

Pferden.

Die Kalziumthromboplastinzeit (KTP)

Die Kalziumthromboplastinzeitbestimmung nach Quick ist ein Globaltest, der eine grobe Beurteilung des exogenen Gerinnungssystems zuläßt. Bis auf zwei Ausnahmen einer unbedeutenden Quick-Werterhöhung (überlebende Pferde mit spastischer Kolik oder mechanischem Dickdarmileus) auf mehr als 120 % der Aktivität, kommen als pathologische Ergebnisse nur Quick-Werterniedrigungen vor. Diese Quick-Werterniedrigungen finden sich wiederum bis auf zwei Ausnahmen (überlebende Pferde mit paralytischem Ileus oder thrombembolischer Kolik) nur bei Pferden, die an den Folgen der Kolik verenden.

Mc Clure (1982) stellt fest, daß bei Pferden mit Ileus zwischen endogener und exogener Gerinnungsaktivierung nicht unterschieden werden kann. Auch durch die eigenen Untersuchungen ist nicht exakt bestimmbar, ob vornehmlich eine Stimulation des exogenen oder des endogenen Systems vorliegt und zur Gerinnungsaktivierung führt. Doch zeigt sich, daß speziell bei Ileuspatienten die KTP bereits bei Einlieferung der Koliker stark verlängert ist. So wird bei diesen Kolikgruppen die exogene Gerinnungskaskade besonders intensiv stimuliert. Gerhards (1983) weist auf die Bedeutung der Gewebethromboplastine für die Aktivierung der Blutgerinnung beim an Kolik erkrankten Pferd hin. Offensichtlich sind es gerade die Gewebethromboplastine, die als Folge der Ischämie und Gewebsnekrose der betroffenen Darmabschnitte, bei den Ileuspatienten zur Hämostaseaktivierung führen. Damit gibt die KTP bereits bei Klinikeinweisung der Pferde einen wichtigen diagnostischen und prognostischen Hinweis.

Die schnelle und einfache Durchführbarkeit des Tests macht die KTP zu einem wertvollen Parameter, der einen Einblick in das exogene Gerinnungssystem erlaubt.

Die partielle Thromboplastinzeit (PTT)

Die PTT ist ein Globaltest, der einen groben Überblick über das

endogene Gerinnungssystem verleiht. In keiner der Testgruppen konnte eine Gerinnungszeitverkürzung gemessen werden.

Mc Clure (1982) hat bei sechs Ponies mit experimentellem Dünndarmileus eine Gerinnungszeitverlängerung bei den letzten vier Messungen vor Exitus, sowohl der KTP als auch der PTT feststellen können. Beide Testsysteme reagieren in dieser Studie genau gleich empfindlich.

Johnstone (1986) stellt fest, daß 63 % von 30 untersuchten Kolikern eine Gerinnungszeitverlängerung der PTT aufweisen, wobei die KTP nur bei 23 % der Koliker verlängert ist.

Ganz andere Ergebnisse liegen bei den eigenen Untersuchungen vor. Gerinnungszeitverlängerungen der PTT finden sich, abgesehen von den thrombembolisch erkrankten Pferden, nur bei ad exitum gekommenen Ileuspatienten. Das bedeutet für dieses Patientengut, daß nur die schwer erkrankten Koliker mit ungünstiger Prognose eine verlängerte PTT aufweisen. D. h., das exogene Gerinnungssystem wird wesentlich häufiger und schneller aktiviert als das endogene Hämostasesystem. Die Ursache ist sicherlich zu suchen in der raschen Freisetzung der Gewebethromboplastine des jeweils geschädigten Darmabschnittes.

Die einfache Handhabung der Gerinnungszeitbestimmung im Labor und die prognostische Bedeutung dieses Tests machen die PTT zu einer brauchbaren diagnostischen Hilfe.

Die Thrombinzeit (TZ)

Bei der TZ handelt es sich um einen Globaltest, der konzentrationsabhängig auf die Anwesenheit gerinnungshemmender Substanzen, speziell FSP, reagiert (Hamilton et al., 1978; Hallmann 1980).

Eine einzige Kolikgruppe (Kolonobstipation chirurgisch behandelt) weist bei der Aufnahmeuntersuchung eine Gerinnungszeitverkürzung auf. Über Thrombinzeitverkürzungen ist derzeit noch wenig bekannt. Es läßt sich lediglich eine Hyperkoagulabilität vermuten

(Barthels und Poliwoda, 1987). Bei dieser Patientengruppe läßt die Auswertung der übrigen Parameter jedoch den Verdacht auf eine Hyperkoagulabilität nicht zu. Johnstone (1986) konnte bei den ad exitum gekommenen Kolikern signifikant längere Thrombinzeiten als bei den überlebenden Pferden ermitteln. Ähnlich stellen sich die eigenen Ergebnisse dar. Gerinnungszeitverlängerungen kommen mit zwei Ausnahmen (chirurgisch behandelte Kolonobstipationen und thrombembolische Koliker) nur bei Pferden vor, die an den Folgen eines Ileus verenden. Somit haben Pferde mit einer Thrombinzeitverlängerung eine wesentlich schlechtere Prognose als die anderen Patienten. Der Thrombinzeitbestimmung als Nachweismethode von Hyperfibrinolyse kommt nur bei gleichzeitiger Auswertung der Ergebnisse des SCT und Latex-Tests Bedeutung zu. Die TZ reagiert erst auf FSP-Konzentrationen, die über 50 µg/ml betragen (Matthias, 1985).

Die leichte und schnelle Handhabung des Tests macht die Thrombinzeit bei dieser Versuchsanordnung zu einem brauchbaren Test, um hohe FSP-Konzentrationen indirekt nachzuweisen.

Das Thrombelastogramm (TEG)

Die Grundlage der Messung ist die fortlaufende Bestimmung der Fibrinelastizität.

Dem TEG lassen sich verschiedene Parameter entnehmen:

Die Reaktionszeit (r)

Sie ist die Zeit in Minuten vom Start der Registrierung bis zum Einsetzen der Gerinnung.

Einer r-Zeitverlängerung liegen zugrunde (Kraft u. Dürr, 1981; Matthias, 1985):

- Faktorenerniedrigung im endogenen System
- Fibrinpolymerisationsstörungen (insbesondere FSP)
- Thrombozytopenie oder -pathie

Mit Ausnahme der thrombembolischen Koliker finden sich physiologische Ergebnisse nur bei überlebenden Pferden. Als pathologische Werte treten bei diesem Patientengut ausschließlich Verlängerungen der Reaktionszeit r auf. Bis auf wenige Ausnahmen (überlebende Pferde mit Kolonobstipation, mechanischem Dünn- und Dickdarmileus) sind in jeder Kolikgruppe sowohl bei der Aufnahme- als auch während der Verlaufsuntersuchung Verlängerungen der Reaktionszeit r feststellbar. Die Reaktionszeit r zeigt selbst bei solchen Kolikpatienten eine Hypokoagulabilität an, wo mit Hilfe der Globaltests noch keine Gerinnungsstörung nachweisbar ist.

Die Reaktionszeit r ist ein sehr empfindlicher Gerinnungstest, der bereits auf geringste Hämostasestörungen reagiert. Damit trägt dieser Parameter dazu bei, frühzeitig Verbrauchskoagulopathien aufzudecken. Die Ergebnisse zeigen, daß das Ausmaß der Reaktionszeitverlängerung geeignet ist um den Schweregrad einer Hypokoagulabilität festzustellen. Liegt nur eine Verlängerung der Reaktionszeit r und eventuell der Gerinnselbildungszeit k vor, so handelt es sich nur um eine geringgradige Hypokoagulabilität. Wird die Hypokoagulabilität massiver, so gesellen sich weitere pathologische Werte der anderen durchgeführten Gerinnungstests hinzu.

Die Gerinnselbildungszeit (k)

Die Gerinnselbildungszeit (k) stellt ein Maß dar, für die Geschwindigkeit, mit der sich ein Thrombus von bestimmten Festigkeitseigenschaften, gekennzeichnet durch den Schermodul ($\epsilon = 25$), bildet.

Ursachen einer k -Zeit-Verlängerung (Kraft und Dürr, 1981; Matthias, 1985):

- plasmatische Hypokoagulabilität
- Fibrinpolymerisationsstörungen
- Thrombozytopenie oder -pathie

Bei den Pferden, die einen paralytischen Ileus überleben, sind

die k-Zeiten der Verlaufsuntersuchung im physiologischen Bereich. Alle übrigen Koliker weisen verlängerte Gerinnselbildungszeiten auf. Die Gerinnselbildungszeit k ist ähnlich wie die Reaktionszeit r bei Pferden, die an einem Ileus leiden oder an den Folgen der Kolik ad exitum kommen besonders stark verlängert.

Die k-Zeitbestimmung ist ein äußerst sensibler Testansatz, der auf geringste Hämostasestörungen reagiert, wobei das Maß der Gerinnselbildungszeitverlängerung Auskunft über den Schweregrad einer Hypokoagulabilität gibt. Somit ermöglicht die Bestimmung der Reaktionszeit r und der Gerinnselbildungszeit k das frühzeitige Erkennen einer Hypokoagulabilität beim Kolikpatienten.

Die maximale Amplitude (ma) und der maximale Schermodul (me)

Aus der maximalen Amplitude (ma) läßt sich der maximale Schermodul (me), der ein Maß für die Thrombusfestigkeit ist, berechnen. Zwischen beiden Größen besteht für diese Untersuchungen eine hochsignifikante Korrelation von + 0,95, damit gilt im Folgenden das für ma besprochene sinngemäß auch für me.

Bei der Auswertung der Untersuchungsergebnisse kommen als pathologische Ergebnisse nur Verschmälerungen von ma vor.

Ursachen einer Verschmälerung von ma (Kraft u. Dürr, 1981; Matthias, 1985):

- Faktorenmangel (Faktor XIII)
- Fibrinogenmangel, Dysfibrinogenämie
- Hemmeffekt durch Heparin
- Thrombozythopenie oder -pathie

Bei keinem dieser Pferde wurde Heparin appliziert, so daß Heparin als Ursache einer Gerinnungsstörung ausscheidet. Eine ausgeprägte Thrombozytopenie konnte ebenfalls in keiner Patientengruppe festgestellt werden. Gerhards (1982) und Hiller (1984) weisen darauf hin, daß bei Verbrauchskoagulopathien nicht mit einer Hypofibrinogenämie zu rechnen ist, vielmehr ist durch eine gesteigerte Syntheserate eine Hyperfibrinogenämie die Regel.

So kommen als Ursachen einer Verschmälerung bei den untersuchten Pferden nur der Faktorenmangel und eine Erhöhung der FSP-Konzentrationen in Frage.

Auffallend ist, daß, abgesehen von zwei Ausnahmen (Kolonobstipation und paralytischer Ileus), alle Verschmälerungen von ma erst am zweiten und dritten Untersuchungstag auftreten, d.h. nach langandauernder und intensiver Gerinnungsstörung. Offensichtlich ist bei einer geringgradigen Hypokoagulabilität bei ausschließlicher r- und k-Zeitverlängerung noch eine ausreichende Thrombusfestigkeit garantiert. Erst bei einer ausgeprägten Hypokoagulabilität kommt es zu einer reduzierten Thrombusfestigkeit, was in einer Verschmälerung von ma Ausdruck findet.

Die Erstellung eines Thrombelastogramms bleibt durch den Zeit- und Geräteaufwand Kliniken vorbehalten. Die Parameter geben einen wichtigen Gesamtüberblick über das Hämostasepotential des Patienten.

Der Staphylokokken-Clumping-Test (SCT)

Der SCT erfaßt vorwiegend die frühen Fibrinogen- und Fibrinospaltprodukte X und Y. Erhöhte FSP-Konzentrationen lassen auf eine gesteigerte Fibrinolysetätigkeit schließen. In dem untersuchten Patientengut besteht das Krankheitsbild einer primären Hyperfibrinolyse nur bei den thrombembolisch erkrankten Kolikern. Bei diesen Patienten ist die Hämostase nahezu ungestört, während gleichzeitig die fibrinolytische Aktivität deutlich gesteigert ist. Ähnliche Ergebnisse liegen aus der Humanmedizin vor. So beschreiben Barthels und Poliwoda (1987) das häufige Auftreten von primären Hyperfibrinolysen besonders bei thrombembolisch erkrankten Patienten.

Bei Auswertung der Ergebnisse stellt man fest, daß die frühen Spaltprodukte X und Y unmittelbar nach Einlieferung der Patienten bei fast allen Patientengruppen erhöht sind. Extremwerte werden bei der Aufnahme- und Verlaufsuntersuchung gleichermaßen von Gruppen überlebender Tiere, sowie von Patientengruppen ad exitum

gekommener Tiere erreicht.

Dem SCT kommt damit nur eine untergeordnete prognostische Bedeutung zu. Hyperfibrinolyse können eindeutig nur bei gleichzeitiger Auswertung des Latex-Tests und der Thrombinzeit nachgewiesen werden. Speziell beim SCT mahnen Barthels und Poliwoda (1987) besonders im Anfangsstadium der Hyperfibrinolyse vor falsch positiven Ergebnissen.

Sieht man von dieser Einschränkung ab, so bietet der SCT den Vorteil, sehr schnell Einblick in das fibrinolytische System des Patienten nehmen zu können. Der große Nachteil liegt im hohen Zeitaufwand der Durchführung.

Der Latex-Test (Thrombo-Wellcotest)

Der Latex-Test ist eine semiquantitative Methode zum Nachweis der Spaltprodukte X, Y und besonders D und E.

Bei akuten Kolikerkrankungen (mechanischer Dünndarmileus, mechanischer Dickdarmileus) sind bei der Aufnahmeuntersuchung mittels Latex-Test noch keine erhöhten FSP-Konzentrationen nachweisbar. Der SCT dagegen zeigt zu diesem Zeitpunkt schon stark erhöhte FSP-Konzentrationen an. Der Latex-Test ist nicht geeignet Hyperfibrinolyse im Anfangsstadium nachzuweisen. Die Ergebnisse des SCT bestätigt der Latex-Test in vielen Fällen mit ein- bis zweitägiger Verspätung, da während dieser Zeit die frühen Spaltprodukte abgebaut werden können, um die späten Spaltprodukte D und E hervorgehen zu lassen (Henschen, 1986).

Mit Ausnahme der thrombembolischen Koliker weist der Latex-Test nur bei Ileuspatienten und solchen Pferden, die ad exitum kommen, erhöhte FSP-Konzentrationen nach. Der prognostische Wert des Latex-Tests ist auf diese Weise wesentlich bedeutender als der des SCT.

SCT, Latex-Test und Thrombinzeitbestimmung geben bei gemeinsamer Auswertung Hinweise auf Art und Dauer der Hyperfibrinolyse.

- Hyperfibrinolyse im Anfangsstadium:

Der SCT ist erhöht, während Latex-Test und Thrombinzeit im Normalbereich liegen. Barthels und Poliwoda (1987) schränken jedoch ein, daß der SCT im Anfangsstadium einer Hyperfibrinolyse manchmal falsche positive Werte liefert.

- Ausgeprägte Hyperfibrinolyse:

Der SCT und Latex-Test zeigen erhöhte FSP-Konzentrationen an, bei gleichzeitiger Thrombinzeitverlängerung.

- Ausklingende Hyperfibrinolyse:

Der SCT und die Thrombinzeit liegen im Normalbereich, wobei der Latex-Test erhöhte FSP-Konzentrationen angibt.

VII. Zusammenfassung:

Der Literaturteil gibt einen Einblick in die Physiologie der Hämostase und der Fibrinolyse. Ein eigenes Kapitel ist den Fibrinogen- und Fibrinspaltprodukten gewidmet.

Im Folgenden wird der Zusammenhang zwischen Kolikerkrankung des Pferdes und den daraus resultierenden Konsequenzen für die Blutgerinnung erläutert. In einem weiteren Abschnitt werden alle üblichen Testverfahren der Gerinnungsdiagnostik kurz vorgestellt.

Die eigenen Untersuchungen gliedern sich in zwei Abschnitte. Zunächst wurde anhand von 20 klinisch und labordiagnostisch gesunden Pferden für folgende Gerinnungstests ein eigener Referenzbereich ermittelt:

- Thrombozytenzahl
- Kalziumthromboplastinzeit
- partielle Thromboplastinzeit
- Thrombinzeit
- Thrombelastogramm
- Fibrinogen- und Fibrinspaltprodukte
(SCT, Thrombo-Wellcotest)

Der Vergleich der eigenen Referenzbereiche mit Normalwerten verschiedener Untersucher zeigt trotz einiger Diskrepanzen ausreichende Übereinstimmung mit den Literaturangaben.

Anschließend werden bei 100 an Kolik erkrankten Pferden gerinnungsanalytische Verlaufsuntersuchungen angefertigt:

1. Gerinnungsanalytisch zeichnet sich die Gruppe der spastischen Koliker durch eine geringgradige, aber langanhaltende Hypokoagulabilität und eine geringgradige Hyperfibrinolyse aus.
2. Die Pferde mit Ileumobstipation leiden an einer geringgradigen Hypokoagulabilität bei ausgeprägter Hyperfibrinolyse.
3. Bei den Patienten mit Caecumobstipation ist eine über Tage dauernde Hypokoagulabilität und eine schwache Hyperfibrinolyse nachweisbar.
4. Die chirurgisch oder konservativ behandelten Pferde, die eine

- Kolonobstipation überleben, weisen bei der Aufnahmeuntersuchung eine kaum veränderte Hämostase auf. Die an der Kolonobstipation ad exitum kommenden Pferde weisen zu diesem Zeitpunkt bereits eine ausgeprägte Hypokoagulabilität und Hyperfibrinolyse auf.
5. Die Pferde, die die operative Behandlung eines Dünndarmileus überleben, zeigen bei der Aufnahmeuntersuchung keine Hämostasestörung. Dagegen hat sich bei Einlieferung der Pferde, die im Verlauf der Ileuserkrankung ad exitum kommen, bereits zu diesem Zeitpunkt eine Verbrauchskoagulopathie ohne Hyperfibrinolyse manifestiert.
 6. Ähnlich reagieren Pferde mit mechanischem Dickdarmileus.
 7. Bei an paralytischem Ileus erkrankten Pferden läßt sich nur am ersten Untersuchungstag bei den überlebenden Tieren eine Hypokoagulabilität nachweisen.
 8. Thrombembolisch erkrankte Koliker leiden während des gesamten Untersuchungszeitraumes an einer primären Hyperfibrinolyse.

Die verschiedenen Gerinnungsanalysen erfassen in unterschiedlichem Ausmaß die Hämostasestörungen bei verschiedenen Kolikerkrankungen. Diesen Gerinnungstests kommt neben der diagnostischen Bedeutung auch eine prognostische Aussage zu.

- a) Die Bestimmung der Thrombozytenzahl spielt, verglichen mit den übrigen Tests, nur eine untergeordnete Rolle, denn bei keiner Kolikgruppe konnte eine ausgeprägte Thrombozytopenie festgestellt werden.
- b) Besonders bei den Ileuspatienten ist die Kalziumthromboplastinzeit stark verlängert, wodurch sich die Ileuspatienten von den übrigen Kolikern unterscheiden.
- c) Eine verlängerte partielle Thromboplastinzeit findet sich nur bei Ileuspatienten, die an den Folgen der Kolik sterben.
- d) Der Thrombinzeitbestimmung als indirekte Nachweismethode von Hyperfibrinolyse kommt nur bei gleichzeitiger Auswertung der Ergebnisse des SCT und Latex-Tests Bedeutung zu.
- e) Dem TEG lassen sich verschiedene Parameter entnehmen:
Die Reaktionszeit "r" ist ein sehr empfindlicher Gerinnungstest, der bereits auf geringste Hämostasestörungen reagiert.
Fast alle Koliker weisen eine verlängerte Gerinnselbildungszeit "k" auf. Die Gerinnselbildungszeit "k" ist bei Pferden mit

Ileus und bei gestorbenen Pferden besonders stark verlängert. Verschmälerungen der ma treten mit zwei Ausnahmen erst am zweiten und dritten Untersuchungstag auf.

- f) Hyperfibrinolysen können eindeutig nur bei gleichzeitiger Auswertung des SCT, des Latex-Tests und der Thrombinzeit nachgewiesen werden.

VIII. Summary

Follow-up coagulation studies in equine colic

Blood samples from twenty healthy horses were examined to control the reference values for the following blood coagulation tests:

- platelet count
- one-stage prothrombin time (Quick)
- partial thromboplastin time
- thrombin time
- thrombelastography
- fibrinogen and fibrin degradation products
(SCT, Thrombo-Wellcotest)

Despite some discrepancy, the difference between the personally examined values and other bibliographical references was not too important.

1. When analysing the coagulation we found out that the group of horses suffering from a spasmodic colic shows a small, but lasting degree of hypocoagulability and a small degree of hyperfibrinolysis.
2. Horses with an obstipated ileum suffer from little hypocoagulability combined with a marked hyperfibrinolysis.
3. In horses with obstipated caecum, a hypocoagulability and little hyperfibrinolysis can be still proved after a few days.
4. Surgically or medically treated horses surviving a colon obstipation show a completely normal haemostasis on arrival. Patients who later on die with an obstipated colon present a severe hypocoagulability and hyperfibrinolysis already at the first clinical examination.
5. Horses surviving the operative treatment of a jejunal ileus do not suffer from hemostatic disturbances at the time of their first blood examination. In comparison horses who die during this ileus disease show a consumption coagulopathy without hyperfibrinolysis.
6. Horses with mechanical colon obstruction react similarly.

7. In the case of horses suffering from a paralytical ileus, a hypocoagulability can only be diagnosed in surviving animals during the first day of examination.
8. Horses with a thromb-embolic colic suffer from a primary hyperfibrinolysis during the whole period of examination.

The different coagulation analysis cover haemostatic disturbances in different colic diseases. Besides the diagnostical importance, the coagulation tests are of prognostical significance.

- a) Compared to the other tests, the determination of the platelet count is less important since in no colic group a significant thrombocytopenia could be stated.
- b) Ileus-patients differ from the other colical horses in so far as their one-stage prothrombin time is much longer.
- c) Only horses dying of a intestinal obstruction show a prolonged partial thromboplastin time.
- d) The determination of the thrombin time as an indirect measurement of hyperfibrinolysis is only valuable if at the same time the results of SCT and Latex-test are analysed.
- e) Various parameters can be developped from the TEG:
The time of reaction "r-time" is a very sensitiv coagulation test reacting already to slightest haemostatic disturbances. Almost all colical horses present a prolonged "k-time", especially those with ileus and those who died. Detractions of the maximum amplitude "ma" cannot be observed till the second or third day of examination.
- f) Hyperfibrinolysis can only be doubtless stated if SCT, Latex-test and thrombin-time are analysed at the same time.

IX. Literaturverzeichnis

Asbeck, F. (1987)

Antikoagulantien- und Fibrinolysebehandlung.

in: Krück, F., W. Kaufmann, H. Bünte, E. Gladtke, R. Tölle (1987)

Therapie-Handbuch 2. Aufl., S. 42 - 51

Verlag: Urban und Schwarzenberg

Barthels, M., H. Poliwoda (1987)

Gerinnungsanalysen.

Georg Thieme Verlag, Stuttgart und New York 3. Auflage 1987

Bell, W.R., C.M. Kessler, R.R. Townsend (1983)

Stimulation of fibrinogen biosynthesis by fibrinogen fragments D and E.

Brit. J. Haemat. 53, 599 - 610

Bick, R.L. (1980)

Alterations of hemostasis associated with malignancy.

In: Murano, G., R.L. Bick: Basic Concepts of Hemostasis and Thrombosis.

CRP Press, Boca Raton/ Fl. 1980

Bick, R.L. (1981)

Disseminated intravascular coagulation; a clinical and laboratory evaluation in 48 patients. Perspectives in Hemostasis.

N.Y. Acad. Sci. In Press (March 1981)

Borchgrevink, C.F. (1971a)

Tests for capillary fragility and resistance.

In: Bang, N.U., F.K. Beller, E. Deutsch, E.F. Mammen (Hrsg.):

Thrombosis and bleeding disorders, Theory and methods.

Verlag Thieme, Stuttgart, S. 429 - 430

Borchgrevink, C.F. (1971b)

Bleeding time techniques.

In: Bang, N.U., F.K. Beller, E. Deutsch, E.F. Mammen (Hrsg.):

Thrombosis and bleeding disorders, Theory and methods.

Verlag Thieme, Stuttgart, S. 426 - 428

Coffman, J.R. (1980b)

A data base for abdominal pain - 1.

Vet. med. small anim. Clin. 75, 1583 - 1588

Collen D., B. Wiman (1979)

The fast acting plasmin inhibitor of human plasma:
physiochemical properties an physiological role.

In: Davidson, J.F., V. Cepelak, M.M. Samama, P.C. Desnoyers:
Progress in Chemical Fibrinolysis and Thrombosis, Vol. IV.
Churchhill-Livingstone, Edinburgh

Columella, L.: (60)

über Landwirtschaft.

Aus dem Lateinischen übersetzt, eingeführt und erläutert von Karl
Ahrens

Akademie-Verlag Berlin (1972)

Coyne, Cody P., W.J. Hornof, A.B. Kelly, T.R. O'Brien,
S.J. De Nardo (1985)

Extraction, radioiodination, and in vivo catabolism of equine
fibrinogen.

Am. J. Vet. Res., Vol. 46, No. 12 1985

Delahanty, D.D. (1967)

Colics.

Cornell vet. 57, 344-355 1967

Dodds, W.J. (1975 a)

Normal coagulation in the horse.

Proc. First Int. Symp. Equine Hematol., East Lansing, Michigan
AM. Assoc. Equine Practitioners, Golden, Colorado, USA,
S. 202 - 205

Dodds, W.J. (1975 b)

Hemophilia in the horse.

Proc. First Int. Symp. Equine Hematol., East Lansing, Michigan
Am. Assoc. Equine Practitioners, Golden, Colorado, USA,
S. 206 - 208

Eikmeier, H. (1982):

Arbeitswerte in der Laboratoriumsdiagnostik beim Pferd.

Berl. Münch. Tierärztliche Wschr. 95, S. 85 - 86

Fässler, U. (1976):

Einführung in die Methodik der Blutgerinnungsbestimmung und
hauptsächliche klinische Anwendungsgebiete des TEG.

Information der Firma Hellige GmbH, Freiburg

Gaffney, P.J. (1977)

The Biochemistry of Fibrinogen and Fibrin Degradation Products.

In: Ogsten, D., B. Bennett, Haemostasis

Biochemistry, Physiology and Pathology

John Wiley and Sons London

Gaffney, P.J. (1982)

Fibrin Fragmentation by Plasmin: Molecular considerations and
their relevance to DIC and thrombosis.

In: Henschen, A., H. Graeff, F. Lottspeich

Fibrinogen Volume 1. Recent Biochemical and Medical Aspects

Proceeding. International Symp. Max-Planck- Institute for

Biochemistry (1981) Munich

Gentry, P.A., F.R. Woodbury, W.D. Black (1978)

Comparative Study of Blood Coagulation Tests in the Horse and Pony.

Am. J. Vet. Res., Vol. 39, No. 2 S. 333 - 335

Gerhards, H. (1982)

Umsatzstörungen im Hämostasepotential des Pferdes.

Dissertationsschrift, Hannover

Gerhards, H. (1983)

Verbrauchskoagulopathie und Hyperfibrinolyse bei Pferden mit Kolik.

Zbl. Vet. Med. A., 30, S. 373 - 385

Gersmeyer, E.F. und E.C. Yasargil (1978)

Schock und hypotone Kreislaufstörungen: Pathophysiologie,

Diagnostik, Therapie. 2. Auflage

Verlag Thieme, Stuttgart

Grosser Gerinnungsstatus (1979)

Gerinnungsdiagnostik in Klinik, Labor und Praxis.

Bearb. von Karges, H.E., H. Schwinn, U. Becker und N. Heimburger
Behringwerke AG, Frankfurt am Main

Hallmann, L. (1980)

Klinische Chemie und Mikroskopie. 11. Auflage
Verlag Thieme, Stuttgart

Hamilton, P.J., A.L. Stalker, an A.S. Douglas (1978)

Disseminated intravasalar cougulation: a review.

I. Clin. Pathol. 31, S. 609 - 619

Hardisty, R.M., J.P. Caen (1981)

Disorders of platelet function.

In: Bloom A. L., D.P. Thomas

Haemostasis an Thrombosis, Churchill Livingstone, Edinburgh,
S. 301

Hartert, H. (1948)

Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen
Untersuchungsverfahren.

Klin. Wochenschr. 26, S 577 - 583

Hartert, H. (1955)

Zur thrombelastographischen Kontrolle der

Thromboembolieprophylaxe und -therapie.

Z. klin. Med., 153, S. 423 - 437

Heene, D.L., H.G. Lasch (1971)

Clinical and therapeutical aspects of diffuse intravascular
coagulation.

In: Current concepts of coagulation and hemostasis

Thrombos. Diathes. haemorrh. Stuttgart, Suppl. 46

Heene, D.L. (1975 a)

Hämorrhagische Diathesen, Koagulopathien.

In: Begemann, H., Klinische Hämatologie

Thieme, Stuttgart, S. 681

Hemker, H.C., J.L. van Rijn, J. Rosing, G. van Dieijen, Em.M.
Beyers, R.F. Zwaal (1983)
Platelet membrane involvement in blood coagulation.
Blood Cells 9, S. 303

Henschen, A., I. Mc Donagh (1986)
Fibrinogen, fibrin and faktor XIII.
In: Zwaal, R.F.A., H.C. Hemker
Blood Coagulation Elsevier, Amsterdam

Herd, R.P. (1986)
Vacuuming Horse Pastures.
A Nonchemical Approach to the Control of Horse, Parasites
and Colic.
In: J.N. Moore, N.A. White, J.L. Becht
Equine Colic Research Vol. 2
Proceedings of the Second Symposium at the University of Georgia,
S. 11 - 13

Hiller, D. (1984)
Der Nachweis von Fibrinogen- und Fibrinspaltprodukten bei Hund,
Katze und Pferd.
München, Univ., Tierärztliche Fak., Diss.

Hoffmann, R. (1976)
Pathophysiologie der disseminierten intravasalen Gerinnung.
Beiheft zum Zentralblatt für Veterinärmedizin
Fortschritte in der Veterinärmedizin, Nr. 24

Huskamp, B. (1982)
Magen- und Darmkrankheiten.
In: Handbuch der Pferdekrankheiten für Wissenschaft und Praxis
Hrsg.: O. Dietz und E. Wiesner
Verlag S. Karger, Basel, S. 507 - 585

Itter Yah, T., N. Weidner, R.D. Wochner, L.A. Sherman (1979):
Effect of fibrin degradation products and thrombin on fibrinogen
synthesis.
Brit. J. Haemat. 43, S. 661 - 668

Johnstone, J.B. (1986)

The Prognostic Value of Hemostatic Testing in Horses with Colic.
Equine Colic Research Volume 2

Proceedings of the Second Symposium at the University of Georgia

Johnstone, J.B., Crane S. (1986)

Hemostatic abnormalities in equine colic.

Am. J. Vet. Res., Vol. 47, No. 2, S. 356 - 358

Kerschke, R. (1971)

Das Thrombelastogramm beim gesunden Hund und Pferd.

Gießen, Univ., Veterinärmed. Fak., Diss.

Klei, T.R., M.A.M. Turk, J.R. Mc Clure, F.M. Enright,

M.R. Chapman (1986)

Natural and acquired Resistance to Strongylus vulgaris.
Its associated Lesions and Colic.

In: Moore, J.N., N.A. White, I.L. Becht

Equine Colic Research Vol. 2

Proceedings of the second Symposium at the University of Georgia

Kolb, E. (1980)

Lehrbuch der Physiologie der Haustiere.

4. Aufl., Teil 1

Verlag Fischer, Stuttgart

Kraft, W. und U.M. Dürr (1981)

Kompodium der klinischen Laboratoriumsdiagnostik bei Hund, Katze
und Pferd.

Verlag M. und H. Schaper, Hannover, 2. Auflage

Lasch, H.G. und L. Roka (1953)

Zur Prothrombinbildung in der Leber.

Hoppe-Seylers, Zur Physiologischen Chemie 294, S. 30 - 34

Lasch, H.G., J.J. Krecke, F. Rodriguez-Erdmann, H.H. Sessner, G.

Schütterle (1961)

Verbrauchskoagulopathie.

Fol. haemat. NF 6, S. 326

Lasch, H.G., D.L. Heene, K. Huth, W. Sandritter (1967)
Pathophysiology, clinical manifestations and therapy of
consumption-coagulopathy.
Am. J. Cardiol. 20, S. 381

Lasch, H.G., D.L. Heene und C. Müller-Eckhardt (1975)
Hämorrhagische Diathesen.
In: Begemann, H.
Klinische Hämatologie, 2. Aufl.
Verlag Thieme, Stuttgart, S. 676 - 774

Lasch, H.G. (1975)
Verbrauchskoagulopathie - Ursache oder Folge der Blutungen.
Med. Welt 26, S. 697 - 703

Lasch, H.G., G. Oehler (1986)
Das Syndrom der disseminierten intravasalen Koagulation und
Fibrinolyse (DICFS): Bedeutung von Laborergebnissen für
Vorbeugung, Diagnose und Behandlung.
In: Wenzel, E., et al.
Rationelle Therapie und Diagnose von hämorrhagischen und
thrombophilen Diathesen.
Schattauer Verlag Stuttgart 1986

Lee, R.J., and P.D. White (1913)
A clinical study of the coagulation time of blood.
Am. J. Med. Sci. 145, S. 495 - 503

Matthias, F.R., H.G. Lasch (1979)
Interpretation gerinnungsanalytischer Befunde.
Med. Welt 30, S. 645

Matthias, F.R. (1985)
Blutgerinnungsstörungen.
Hämorrhagische Diathesen und thromboembolische Erkrankungen.
Springer-Verlag

Mc Clure, J.R., J.J. Mc Clure (1982)
Coagulopathies and Endotoxemia in intestinal strangulation

Obstruktions.

First Equine Colic Res. Symp., S. 126 - 128,
University of Georgia

Mc Kay, D.G. (1966)

Disseminated intravascular coagulation.

Thromb. Diathes. Haemorrh. Suppl. 20, S. 107 - 119

Merskey, C., P. Lalezari, A.J. Johnson (1969)

A rapid, simple, sensitive method for measuring fibrinolytic split products in human serum.

Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 131

Moore, J.N. (1985)

Management of pain and shock in equine colic.

The Compendium on Continuing Education Article 9, Vol. 7, S. 169

Morris, D.D., J. Beech (1983)

Disseminated intravascular coagulation in six horses.

JAVMA Vol. 183, No. 10, S. 1067

Müller-Berghaus, G. (1975)

Physiologie der Hämostase und Grundlagen der Gerinnungsanalyse.

Diagnostik (Sonderdruck)

Beiträge zu den diagnostischen Grundlagen der Therapie, S. 264-268

Neuhof, H. (1987)

Schock - Prophylaxe und Therapie.

In: Krück, F., W. Kaufmann, , H. Bunte, E. Gladtko, R. Tölle
(1987)

Therapie-Handbuch 2. Aufl.

Verlag: Urban und Schwarzenberg

Nieuwenhuizen, W., A. Vermond, F. Haverkate (1982)

On the structure of D-fragments of human fibrinogen and fibrin.

In: Henschen, A., H. Graeff, F. Lottspeich (1982)

Fibrinogen Volume 1

Recent Biochemical and Medical Aspects.

Proceedings, international Symposium Max-Planck-Institute for

Biochemistry (1981), Munich

Ohler, W.G. (1973)

Blutstillungs- und Blutgerinnungsstörungen. 2. Aufl.

Verlag Witzstrock, Baden-Baden

Paques, E.P., N. Heimbürger (1986)

Das Fibrinolytische System.

Hämostaseologie 6, S. 139

Parry, B.W. (1986)

Prognostic Evaluation of Equine Colic Cases.

The Compendium on Continuing Education

Vol. 8, Art. 8, S. 98 - 103

Puotunen-Reinert, A., B. Huskamp (1985)

Möglichkeiten der Prognostik beim chirurgischen Kolikpferd:

Untersuchung von 110 Fällen.

Pferdeheilkunde 1, S. 123 - 129

Purohit, R.C. (1982)

Disseminated Intravascular Coagulation in Varying Periods of
Intestinal Ischemia.

Equine Colic Research, Volume 1

Proceedings of the First Symposium at the University of Georgia

Purohit, R.C., L.S. Hammond, A. Rossi, L.S. Pablo (1982)

Use of Thermography to Determine intestinal Viability.

First Equine Colic Res. Symp., S. 75-78

University of Georgia

Remmele, E., D. Loew (1973)

Pathophysiologie der Thrombozyten im Schock.

Klin. Wschr. 51, S. 3-9

Richterich, R. (1971)

Normalwerte.

In: Richterich, R.

Klinische Chemie, Theorie und Praxis, 3. Aufl.

Verlag Karger, München, S. 54 - 65

Riede, U.N., C. Mittermayer, R. Rohrbach, K. Joh, W. Vogel, B. Fringes (1982)

Mikrothrombosierung der Endstrombahn als Ursache schockbedingter Organkomplikationen (unter besonderer Berücksichtigung der Schocklunge).

Hämostaseol. 2, S. 49 - 59

Roka, L., E. Spanuth (1984)

Neue Aspekte in der Gerinnungsdiagnostik.

Schattauer Verlag, Stuttgart

v. Saldern, F.C. (1983)

Gerinnungsanalytische Untersuchungen bei chirurgisch behandelten Ileuspatienten.

Dissertationschrift, tierärztl. Fak. LMU München

Sander, W. (1971)

Zur Kolik der Pferdes.

M-hefte Vet. med. 26, S. 700 - 702

Scheunert, A., A. Trautmann (1976)

Lehrbuch der Veterinärphysiologie. 6. Aufl.

Verlag Parey, Berlin

Schmidt, R.F., G. Thews (1977)

Physiologie des Menschen. 19. Aufl.

Verlag Springer, Berlin

Selye, H. (1966)

Thrombohemorrhagic phenomenon.

Thomas, C.C., Springfield, I/11

Stephens, K.A. (1982)

The Effects of Sublethal Endotoxin Infusion in the Equine.

First Equine Colic Res. Symp., S. 75 - 78

University of Georgia

Testfibel: Blutgerinnung (1977)
Staphylokokken-Clumping-Test.
Firma Boehringer, Mannheim

Timi (1985)
Körpereigene Aktivatoren der Fibrinolyse.
In: Barthels, M, H. Poliwoda
Gerinnungsanalysen 3. Aufl.
Thieme-Verlag, Stuttgart

Tran, T.H., F. Duckert (1984)
Heparin-cofactor determination-levels in normals and patients
with hereditary antithrombin III deficiency and disseminated
intravascular coagulation.
Thrombos. Haemostas. 52, S. 112

Vertraete, M., et al. (1985)
Randomized trial of intravenous recombinant tissue-type
plasminogen activator versus intravenous streptokinase in acute
myocardial infarction.
Lancet 1985/I, S. 842

Walter, E. (1975)
Biomathematik für Mediziner.
Teubner Taschenbuch-Verlag, Stuttgart

White, J.G., K.L. Matlack, D. Mundschenk and G.H.R. RAO (1975)
Platelet studies in normal and bleeder horse.
Proc. First Int. Symp. Equine Hematol., East Lansing, Michigan
Am. Assoc. Equine Practitioners, Golden, Colorado USA.
S. 209 - 22

Wirth, J. (1986)
Statistische Erhebung über die Kolik des Pferdes.
Dargestellt an 825 Patienten der I. Med. Tierklinik der
Universität München
Dissertationsschrift

Witt, J., E. Zimmer (1986)

Protein C, Klinische Bedeutung und Bestimmungsmethoden.
Tagungsbericht Symp. über Protein C, Titisee/Frbg.
Verlag Walter de Gruyter, Berlin 1986

Zichner, M. (1967)

Statistischer Beitrag zur Kolik des Pferdes.

Dtsch. tierärztl. Wschr. 74, S. 556 - 558

Zimmermann, R. (1976)

Blutgerinnung und Thrombelastographie.

Information der Fa. Hellige GmbH, Freiburg

X.

L e b e n s l a u f

Name: Rainer Erich Karl August Heuschmann

Geburtstag: 15.06.1961

Geburtsort: Marktredwitz-Haag

Familienstand: verheiratet, zwei Kinder

Schul Ausbildung: 1967 - 1971 Grundschule Marktredwitz
1971 - 1980 Gymnasium Marktredwitz
1980 Abitur

Wehrdienst: 1980 - 1981

Universitäts-
ausbildung: 1981 - 1986 Studium der Tiermedizin an der
Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität
München

20.11.1986 Tierärztliches Staatsexamen
23.01.1987 Approbation als Tierarzt

Berufliche
Tätigkeit: seit 15.02.1988 eigene tierärztliche
Gemischtpraxis

Marktredwitz, im Juli 1989

Herrn Prof. Dr. Wilfried Kraft danke ich ganz herzlich für die Überlassung des interessanten Themas, die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und Materials und die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Weiter danke ich allen, die mir bei der Versuchsdurchführung und der Anfertigung der Arbeit behilflich waren. Dies gilt besonders für Herrn Dr. Grabner, die Kollegen der I. Medizinischen Tierklinik, die Damen vom Labor und das Pflegepersonal, die mich alle jederzeit bereitwillig und freundlich unterstützt haben.

Herrn Prof. Dr. Osterkorn danke ich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung. Ganz besonders danke ich meiner Frau für die engagierte und sorgfältige Ausführung der Schreib- und Zeichenarbeiten.

